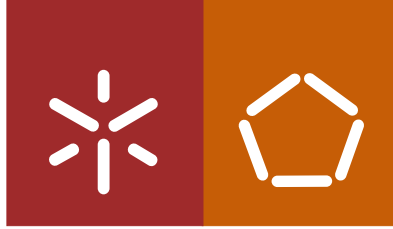


Universidade do Minho
Escola de Engenharia

André Nogueira Magalhães

**Comparação de análises estruturais
(Volumetria, Espessura Cortical, e Voxel
based Morphometry) em Neuroimagem**



Universidade do Minho

Escola de Engenharia

André Nogueira Magalhães

**Comparação de análises estruturais
(Volumetria, Espessura Cortical, e Voxel
based Morphometry) em Neuroimagem**

Dissertação de Mestrado
Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica
Ramo de Informática Médica

Trabalho efetuado sob a orientação do
Professor Doutor Victor Manuel Rodrigues Alves
e do
Mestre José Miguel Montenegro Soares

outubro de 2013

Nome: André Nogueira Magalhães

Endereço eletrónico: andre.nog.mag@gmail.com

Número do Bilhete de Identidade: 13605303

Título dissertação Comparação de análises estruturais (Volumetria, Espessura Cortical, e Voxel based Morphometry) em Neuroimagem

Orientador(es): Professor Doutor Victor Manuel Rodrigues Alves; Mestre José Miguel Montenegro Soares

Ano de conclusão: 2013

Designação do Mestrado: Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, Ramo de Informática Médica

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Universidade do Minho, ____/____/____

Assinatura: _____

Agradecimentos

Esta dissertação é o resultado de muitos meses de trabalho prático, de pesquisa e escrita. Tal não seria possível sem a colaboração de determinadas pessoas e entidades que de alguma forma contribuíram, não só sob o ponto de vista profissional como também sob o ponto de vista pessoal e emocional. Como tal, quero expressar o meu agradecimento.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Professor Doutor Victor Manuel Rodrigues Alves e ao Mestre José Miguel Soares por terem aceite serem coordenadores deste trabalho, pela disponibilidade e apoio prestado que foram imprescindíveis para a realização da dissertação.

Também agradeço ao Mestre Paulo Marques pela disponibilidade, pelas recomendações, aconselhamento e ajuda prestada que foi essencial para que o trabalho progredisse e tivesse os melhores resultados.

Ao Instituto de Ciências da Vida e da Saúde pelos meios, pelo espaço por tornar possível o acesso a literatura científica disponibilizado no decorrer da elaboração da dissertação.

Finalmente, deixo um especial obrigado para os meus pais, amigos e familiares mais próximos por me apoiarem, pela paciência demonstrada e pela energia positiva que me transmitiram, não só ao longo da elaboração da dissertação mas ao longo dos anos de estudo.

Título

Comapração de análises estruturais (Volumetria, Espessura Cortical, e Voxel based Morphometry) em Neuroimagem.

Resumo

Os estudos relacionados com a neuroimagem têm assumido nos últimos anos grande importância por parte da comunidade médica e científica. O aumento da esperança média de vida faz com que se registem cada vez mais doenças do cérebro, das quais as demências e as doenças degenerativas têm assumido especial importância. Na tentativa de perceber quais as alterações anatómicas registadas no cérebro com a idade e aquando do surgimento destas patologias começaram a ser realizados estudos estruturais a este onde a Ressonância Magnética tem-se demonstrado como principal ferramenta para este estudo.

Atualmente existem diversas técnicas que possibilitam o estudo estrutural e anatómico do cérebro todavia ainda não existe nenhuma técnica que possibilite o estudo integral de todas as características estruturais do cérebro; no entanto a medição da espessura cortical, volumetria e morfometria baseada em voxel têm assumido especial preponderância no estudo destas características.

O objetivo principal do presente trabalho consistiu em efetuar uma análise por regiões e por vóxeis de forma a perceber quais as regiões cerebrais que eram mais afetadas com a idade no estudo da volumetria, espessura cortical e da área, para isto foram utilizados um método convencional, e o GLMfit para a análise por regiões e o QDEC e o SPM8 para o estudo por vóxeis.

Para se poder efetuar os estudos referidos anteriormente foi necessário pré-processar todos os dados em estudo através da utilização da aplicação Freesurfer que possibilitou a correção de pequenos erros originados durante a aquisição das imagens.

Com esta dissertação conclui-se que os métodos utilizados para a deteção do comportamento das variáveis em estudo nas análises por regiões se demonstram coerentes entre si e entre os dados bibliográficos consultados, todavia na análise por vóxeis as conclusões não foram tão lineares sendo mesmo impossível efetuar uma comparação entre esses métodos, pois os resultados obtidos foram totalmente distintos.

Title

Comparison of structural analysis (Volumetrics, Cortical Thickness and Voxel based Morphometry) in Neuroimaging.

Abstract

Studies of neuroimaging have assumed great importance in recent years by the medical and scientific community. The increase in life expectancy increases also the number of brain disease, including dementia and degenerative diseases with particular importance. In order to understand the anatomical alterations caused by aging and these diseases, structural Magnetic Resonance Imaging has proven to be a valuable tool for .

Currently there are several techniques that enable structural and anatomical study of the brain However there is still no technique that enables the comprehensive study of all the structural features of the brain, however cortical thickness, volumetric and voxel-based morphometry measurements have assumed particular preponderance in study of these topics.

The main objective of this study was to perform an analysis by region and voxel in order to understand which brain regions were affected with aging in term of volumes, cortical thickness and area, so for that were used for a conventional method, and GLMfit for analysis by regions and QDEC and SPM8 for study by voxels.

In order to make the studies described above, it was necessary to pre-process all the data in the study by using the FreeSurfer application that enabled the correction of minor errors originated during image acquisition.

With this thesis it is possible to conclude that the methods used for the detection of the variables behavior under study are coherent among them and according to the literature, however in the analysis by voxels the findings were not as linear as expected and it was even impossible to performe a comparison between these methods once the results were completely different.

Índice

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XIII
NOTAÇÃO E TERMINOLOGIA	XVII
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Enquadramento	3
1.1.1 Problema	5
1.2 Objetivos	6
1.3 Organização do documento	6
CAPÍTULO 2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	8
2.1.1 Spin	9
2.1.2 Equilíbrio de Magnetização	10
2.1.3 Ressonância	12
2.1.4 Relaxação	13
2.2 Modalidades da Ressonância Magnética	18
2.2.1 Ressonância Magnética Funcional	18
2.2.2 Ressonância Magnética Estrutural	21
2.2.3 DTI	25
CAPÍTULO 3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL	29
3.1 Espessura cortical	30
3.1.1 Métodos de obtenção da espessura cortical	32
3.1.2 Mapas Laplacianos	32

3.1.3	Método de superfície de base	39
3.1.4	Método baseado em Vóxel	39
3.1.5	Software	40
3.1.6	Aplicações Clínicas	40
3.2	Voxel-Based Morphometry	40
3.2.1	Método	41
3.2.2	Normalização Espacial	42
3.2.3	Segmentação	43
3.2.4	Suavização	47
3.2.5	Análise Estatística	48
3.2.6	Otimização do Pré-Processamento	48
3.2.7	Diferenças entre o Volume e a Concentração	49
3.2.8	Limitações	50
3.2.9	Aplicações Clínicas	53
3.3	Volumetria	53
3.3.1	Pré- Processamento	54
3.3.2	Segmentação	57
3.3.3	Volume Cerebral	62
3.3.4	Software	66
3.3.5	Aplicações Clínicas	66
CAPÍTULO 4 AQUISIÇÃO DOS RESULTADOS		68
4.2	Análise por regiões	73
4.2.1	GLM	73
4.2.2	Método convencional	77
4.3	Análise por Vóxeis	80
4.3.1	Qdec	80
4.3.2	SPM8	84
CAPÍTULO 5 ANÁLISE DOS RESULTADOS		90
5.1	Análise das regiões de interesse	91

5.1.1	Áreas	91
5.1.2	Espessura cortical	94
5.1.3	Volume	96
5.2	Análises por Vóxeis	101
5.2.1	Qdec	101
5.2.2	Spm8	104
5.2.3	Comparação	105
CAPÍTULO 6 CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO		109
6.1	Trabalho Futuro	110
REFERÊNCIAS		112
APÊNDICES		120
Apêndice A – Tabelas Referêntes aos dados da área		120
Apêndice B – Tabelas Referêntes a Espessura Cortical		127
Apêndice C – Tabelas Referêntes a Volume		130
Apêndice D – Tabelas Referêntes às correlações de Fisher's		133

Lista de Figuras

Ilustração 1- Processo de Relaxação Longitudinal (Slichter C. , 1989)	15
Ilustração 2- Processo de Relaxação Transversal (Slichter C. , 1989)	16
Ilustração 3- Focos de ativação motora da mão ((PEREIRA, REIS, & MAGALHÃES, 2003)	20
Ilustração 4- Mapa de espessura cortical utilizando o Freesurfer. (Junior , 2008)	22
Ilustração 5- Segmentação da SC pela VBM. (CUNHA, 2010).....	24
Ilustração 6- Imagem volumétrica do Freesurfer	25
Ilustração 7 - Imagem obtida por Ressonância Magnética através da modalidade DTI no ser humano	27
Ilustração 8- Imagem obtida por Ressonancia Magnética atarvés da modalidade de DTI no Rato (Basser, Pajevic, Pierpaoli, & Duda, 2000)	27
Ilustração 9- Imagem da tractografia realizada apartir dos dados provenientes de DTI	28
Ilustração 10- Imagem do córtex cerebral represenetado a azul (Dahnke , Yotter, & Gaser, 2012).....	31
Ilustração 11- Termo de Laplace (Kim, et al., 2005).....	33
Ilustração 12 – Métodos mais comuns de medição da espessura cortical (a) Coupeltes-surface (b) Método do Ponto mais Próximo (c) Mapas Laplacianos (d) Método das esferas fechadas. Adaptado [(Iman Aganj, Sapiro, Parikshak, Madsen, & Thompson, 2009)].....	37
Ilustração 13- Processos realizados na VBM (CUNHA, 2010).....	41
Ilustração 14- Imagens de RM obtidas depois da segmentação A) SC B) SB C) LCR (Ashburner & Friston, 2000).....	44
Ilustração 15- Exemplo de sequencias axiais de Imagem RM suavizadas (CUNHA, 2010)	48

Ilustração 16 Imagem demonstra uma imagem nativa de RM que apresenta muito ruído e artefactos. (CUNHA, 2010)	51
Ilustração 17- Condições que o neuro córtex pode aparecer e que influenciam a medição da espessura da SC. Imagem da esquerda (córtex normal) imagem do centro (córtex com um número anormal de invaginações) e imagem da direita (córtex com anormal volume). Adaptado de (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).....	53
Ilustração 18- Representação das descontinuidades e da remoção do LCR em diferentes imagens provenientes da RM. Do lado direito são apresentadas imagens binárias conseguidas na imagem da direita já foi retirado a parte crâniana sendo o cérebro apresentado a cor branca e o LCR numa tonalidade mais escura. Adaptado (Tanoori B. , Azimifar , Shakibafar, & Katebi , 2011)	56
Ilustração 19 -	64
Ilustração 20- Esquema de uma possível abordagem para efetuar o estudo volumétrico	66
Ilustração 21- A) Identificação das zonas onde colocar control points B) Colocação de control points nos pixels mais claros.	71
Ilustração 22- Imagem final fornecida pelo Qdec.....	83
Ilustração 23- Gráfico obtido no Qdec para cada uma dos vértices conseguidos.....	84
Ilustração 24- Alinhamento das Imagens.....	86
Ilustração 25 - Identificação automática dos diferentes tecidos A) imagem original B) substância cinzenta C) substância branca D) líquido cefalorraquidiano.	87
Ilustração 26- Templates criados pelo Dartel após 0,3 e 18 iterações.	88
Ilustração 27- Imagem dos clusters detetados na aplicação SPM8	89
Ilustração 28– A) Volume esquerdo B) Volume direito conseguidas através do Qdec	102
Ilustração 29- A) Espessura cortical esquerda B) Espessura cortical direito conseguidas através do Qdec	102
Ilustração 30- A) Área esquerda B) Área direito conseguidas através do Qdec.....	103

Ilustração 31- Imagem do Qdec das correlações negativas para o volume com um valor de significância de 0.1	104
Ilustração 32- A) Correlações positivas conseguidas pelo SPM8; B) Corelações negativas conseguidas pelo SPM8.....	105

Lista de Tabelas

Tabela 1- Percentagem de cada uma das alterações efetuadas _____	71
Tabela 2- Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software GLM FIT na Tabela Aparc _____	91
Tabela 3- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o software Método convencion na Tabela Aparc _____	92
Tabela 4- Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software GLM FIT na Tabela Aparc2009 no hemisferio direito. _____	94
Tabela 5 - Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software Método convencion na Tabela Aparc2009 no hemisfério direito _____	94
Tabela 6- Regiões cerebrais estatisticamente relevantes utilizando o software GLM FIT na Tabela Aparc2009 no hemisferio direito _____	97
Tabela 7- Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software Método convencion na Tabela Aparc2009 no hemisfério direito _____	97
Tabela 8- Percentagem de estruturas relevantes obtidas pelos diferentes métodos ____	98
Tabela 9- Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atas parc do hemisfério direito _____	100
Tabela 10- Número de estruturas cerebrais que apresenta significância inferior a 0.6 _____	101
Tabela 11 Número de Cluters obtidos na utilização do Qdec _____	104
Tabela 12- Dados obtidos através da utilização do SMP8 _____	104
Tabela 13- Resultados da comparação com os dados do SPM 8 e do Qdec, por máximo de distância entre os voxels _____	107
Tabela 14- Resultados da comparação com os dados do SPM 8 e do Qdec por regiões. _____	107

Tabela A-15- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o software Método convencional na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo _____	120
Tabela A-16- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convencional na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo _____	121
Tabela A-17- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando Método Convencional na Tabela Aparc2009 para o hemisfério direito _____	122
Tabela A-18- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando O GLM na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo _____	123
Tabela A-19- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando O GLM na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo _____	124
Tabela A-20 - Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando O GLM na Tabela Aparc para o hemisfério direito _____	125
Tabela B-21- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método convencional na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo _____	127
Tabela B-22- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método convencional na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo _____	127
Tabela B-23 - Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método convencional na Tabela Aparc para o hemisfério direito _____	127
Tabela B-24 Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo _____	128
Tabela B-25 Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo _____	128
Tabela B-26- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério direito _____	128
Tabela C-27- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convencional na Tabela Aparc para o hemisfério direito _____	130
Tabela C-28- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convencional na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo. _____	130

Tabela C-29- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convenciona na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo _____	131
Tabela C-30- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério direito _____	131
Tabela C-31- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo _____	131
Tabela C-32- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo _____	132
Tabela D-33 Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atas parc2009 do hemisfério direito _____	133
Tabela D-34- Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atas parc do hemisfério esquerdo _____	135
Tabela D-35- Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atas parc2009 do hemisfério esquerdo _____	136

Notação e terminologia

Notação Geral

A notação ao longo do documento segue a seguinte convenção:

- **Texto em itálico** – para palavras em língua estrangeira (e.g., Inglês). Também utilizado para dar ênfase a um determinado termo ou expressão.
- **Texto em negrito** – utilizado para realçar um conceito ou palavra.

A presente dissertação foi elaborada ao abrigo do novo acordo ortográfico.

Acrónimos

IM	Informática Médica
TI	Tecnologias de Informação
SADC	Sistema de Apoio à Decisão Clínica
IA	Inteligência Artificial
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
RM	Ressonância Magnética
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
ERF	Energia de Radiação
RF	Radiofrequência
TR	Tempo de Repetição
RMf	Ressonância Magnética Funcional
VBM	Morfometria Baseada em Vóxel
DBM	Técnicas Baseadas na Deformação Morfológica
DTI	Imagem por Tensor de Difusão

DWI	Imagens de Contraste de Difusão
ADC	Coeficiente de Difusão Aparente
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
CLASP	Constrained Laplacian-based Automated Segmentation with Proximities
FWHM	Full Width Half Maximum
GLM	General Linear Model
VBCT	Espessura Cortical Baseados em Voxeis
VFC	Convolução do Campo Vetorial
SPM	Statistical Parametric Mapping
SVM	Support Vector Machines
SB	Subtância Branca
SC	Subtância Cinzenta
T	Distribuição T de Student
R	Corelação de Pearson
F	Correlação de Fisher's
FSGD	Fressurfer Group Descriptor

Capítulo 1

Introdução

Ideias Chave:

- As neuroimagem têm assumido grande importância nos últimos anos;
- Os estudos estruturais das imagens provenientes da Ressonância Magnética permitem obter informações importantes sobre as alterações anatómicas que o cérebro apresenta;
- Atualmente existem muitas aplicações informáticas que proporcionam o estudo desta característica, todavia estas apresentam resultados díspares entre si;
- O objetivo principal do presente trabalho é perceber quais as melhores aplicações existentes para a análise de voxels e de regiões.

A Informática Médica (IM) apresenta-se como uma nova disciplina que surgiu devido ao exponencial desenvolvimento que as Tecnologias de Informação (TI) têm sofrido associado ao crescente aumento da aplicação destas na prestação de cuidados de saúde.

As TI apresentam-se na área da saúde como um mecanismo que possibilita um melhoramento da segurança, qualidade e eficiência dos cuidados de saúde.

Os primeiros registos da aplicação das TI nas áreas da saúde datam de meados do século passado. Todavia a aplicação do termo Informática Médica só surge anos depois em França verificando-se uma propagação exponencial deste termo pelo resto do mundo.

Atualmente existem inúmeras definições da disciplina de informática médica que podem ser encontradas na literatura, o principal motivo para esta enorme quantidade de definições é a ampla cobertura que a disciplina apresenta. Uma definição lata desta disciplina é que “a informática médica apresenta-se como uma disciplina dedicada ao

processamento sistemático de dados, informações e conhecimentos em medicina e na saúde”. Outra definição de informática médica “ É a aplicação de sistemas e tecnologias de informação e comunicação (TI) ao campo da medicina – cuidados médicos, educação médica e investigação médica”.

Desde o surgimento desta disciplina têm-se verificado um constante aumento dos seus diversos campos de atuação sendo os mais desenvolvidos os que incorporam o Processo Clínico Eletrónico (PCE), os Sistema de Apoio à Decisão Clínica (SADC), a Inteligência Artificial (IA) e a Imagem Médica.

Em Portugal a IM ainda se encontra num estágio de desenvolvimento primário uma vez que ainda se verifica um enorme desprezo por parte das unidades de saúde na aplicação de TI, colocando muitos entraves e resistências em procedimentos tão simples como a disponibilização de conteúdos informativos sobre as mesmas em páginas web. Todavia ainda são registados alguns bons exemplos da aplicação desta tecnologia em unidades de saúde, o grande problema encontra-se na inexistência de uma visão integrada e coesa dos sistemas de TI por parte de todas as unidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Posto isto verifica-se que a área de Imagiologia ou de Imagem médica assume um papel de extremamente importância quando se referem à IM. Assim uma possível definição de imagiologia médica é “ A imagiologia médica é a ciência que se debruça sobre o estudo da interação de todas as formas de radiação com os tecidos biológicos e ao desenvolvimento de tecnologia apropriada para a extração de informação clinicamente útil a partir de observações destas interações”. A imagiologia abarca um conjunto de técnicas que possibilitam a obtenção de representações visuais de parte do corpo humano órgão ou tecidos. Devido à grande amplitude de áreas de estudo que a imagiologia apresenta, esta encontra-se subdividida em grupos mais pequenos centrados apenas no estudo de uma estrutura do corpo humano, assim a subdivisão da imagiologia que efetua estudos sobre a função e estrutura cerebral é designada por Neuroimagiologia. São várias as modalidades imagiológicas atualmente existentes que permitem efetivar os estudos neuronais entre as quais se destacam a Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) E A Tomografia por Emissão de Positrões (PET- Positron Emission Tomography).

Apesar de amplo desenvolvimento que as técnicas de neuroimagiologia têm sofridos nos últimos anos, o cérebro humano ainda se apresenta para os investigadores como uma imensa área desconhecida, com mecanismos internos extremamente complexos.

Todavia e apesar do diminuto conhecimento atual sobre este órgão já é possível efetuar algumas análises, tendo em atenção os seus aspetos estruturais e algumas características funcionais.

O estudo das características estruturais tem assumido um papel muito importante no auxílio do diagnóstico e monitorização de patologias ou demências associadas à degeneração do tecido cerebral, sendo a volumetria uma das características mais analisadas aquando da realização deste tipo de análises.

O estudo volumétrico pode ser efetuado utilizando três técnicas imagiológicas distintas e complementares: Espessura Cortical, Voxel-Based Morphometry e Volumetria Baseada em Label. A Espessura Cortical debruça-se na medição da espessura do córtex cerebral, Voxel-Based Morphometry efetua medições do volume das estruturas cerebrais tendo por base a intensidade dos vóxeis e a Volumetria Baseada em Label realiza mensurações do volume cerebral tendo por base a degeneração dos tecidos cerebrais.

1.1

Enquadramento

O estudo e análise de imagens, com elevada resolução, das diferentes estruturas do corpo sempre se demonstrou um enorme desafio para os investigadores. A obtenção destas imagens é possível utilizando técnicas de ressonância magnética, estas apresentam-se com sendo um excelente método de diagnóstico uma vez que permite a diferenciação de vários tecidos, apresentado também uma grande espectro de áreas do corpo humano passíveis de ser observadas e efetua em simultâneo a exploração de aspetos anatómicos e funcionais (Mazzola, 2009).

Devido ao reduzido conhecimento que atualmente existe sobre o cérebro, este órgão sempre suscitou grande curiosidade por parte dos analistas, sendo a disciplina que se dedica ao estudo da função e estrutura do cérebro designada por neuroimagiologia.

Ao longo dos anos tem-se verificado que algumas doenças cerebrais estão intimamente relacionadas com alterações do volume cerebral. A medição dos volumes cerebrais tem sido deveras explorado pelos vários investigadores que tentam desvendar padrões de doenças degenerativas de forma a auxiliar os profissionais de saúde a efetuarem um diagnóstico mais assertivo e mais precoce destas doenças, ajudando também na monitorização das doenças degenerativas (Symms, Schmierer, & Yousry, 2004).

Dos diversos métodos que possibilitam a medição do volume cerebral aquelas que assumem maior preponderância são a medição da espessura cortical, Voxel-Based Morphometry e volumetria baseada em labels.

As técnicas imagiológicas acima referidas protagonizam-se de grande utilidade uma vez que são técnicas não invasivas e demonstram resultados bastantes fidedignos e conclusivos. Apesar das diferentes técnicas terem por base o estudo estrutural do cérebro mais especificamente os volumes cerebrais, estas assumem uma base de funcionamento com conceitos distintos (Symms, Schmierer, & Yousry, 2004).

A medição da espessura cortical, pretende efetuar uma mensuração da espessura do córtex cerebral que é uma estrutura constituída puramente de substância cinzenta e que se encontra especialmente delimitada pelo líquido cefalorraquidiano e pela substância branca (Dahnke, Yotter, & Gaser, 2012).

Voxel-Based Morphometry, efetua um estudo sobre o vóxel que se encontra intimamente relacionado com análises macroscópica do cérebro de forma a determinar e classificar as alterações na neuroanatomia dos indivíduos. Os estudos desenvolvidos por esta técnica demonstram-se de grande interesse uma vez que esta apresenta uma elevada sensibilidade para as localizações em pequena escala e consegue efetuar uma rigorosa diferenciação entre substância cinzenta e substância branca que compõem as estruturas cerebrais (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, 2005).

Volumetria baseada em Labels, esta modalidade encontra-se baseada no estudo dos volumes cerebrais através do cálculo da área correspondente a cada uma das estruturas em análise efetuando uma posterior multiplicação do valor conseguido pelo valor da espessura que a estrutura apresenta (Uotani, Sugimori, & Kobayashi, 2006) (Tapiola, et al., 2008).

Apesar da grande variabilidade de técnicas atualmente existentes, estas ainda apresentam algumas limitações que se prendem fundamentalmente com diferenciações dos tecidos o que pode corresponder ao surgimento de erros nos resultados apresentados, podendo provocar erros de diagnóstico por parte do profissional de saúde (Du, et al., 2007).

Os resultados obtidos utilizando as presentes técnicas assumem um papel muito relevante na atualidade uma vez que transmitem informações sobre as alterações morfológicas que os tecidos cerebrais apresentam, todavia a realização destas análises ainda se depara com inúmeros obstáculos. As três técnicas apresentadas demonstram uma grande necessidade de poderosas etapas de pré-processamento, sendo a segmentação a etapa que apresenta maior preponderância e interesse, por vezes as técnicas de pré-processamento utilizadas são muito complexas e morosas estando associadas a expressões matemáticas de elevada complexidade. Outro problema que se apresenta de grande importância é o tempo e condições de aquisição da Ressonância Magnética, uma vez que quanto melhores forem as condições de aquisição da imagem melhores serão os resultados obtidos e assim mais diferenciados serão os píxeis das diversas substâncias reduzindo assim a probabilidade de erros aquando da segmentação destas (Tanooria, Azimifar, Shakibafar, & Katebi, 2012) (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, 2005).

1.1.1 Problema

Apesar da crescente relevância que os dados estruturais referentes à Ressonância Magnética têm assumido a utilização destes nas unidades de saúde ainda se encontra muito limitada.

A maioria das limitações que este tipo de análises apresenta é sem dúvida a diversidade de aplicações existentes e a falta de coerência dos algoritmos que todas estas aplicações apresentam, isto é, cada aplicação utiliza algoritmos diferentes e variáveis de estudo diferentes o que provoca uma aquisição de resultados muito díspares entre elas. Toda não concordância dos dados obtidos tem ocasionado várias discussões na comunidade científica pois o apoio dos autores às aplicações não é consensual e por isso ainda é muito complicado efetuar uma escolha consciente de quais as aplicações a utilizar (Dale & Buckner, 1997) (Mazzola A. A., 2009).

Os problemas acima referidos obrigam que as decisões sobre quais os melhores algoritmos e variáveis a serem escolhidas recaiam sobre os utilizadores finais das aplicações o que provoca uma recusa muito grande por parte dos profissionais de saúde na utilização destas variáveis pois o receio de tomar decisões erradas ainda é muito grande e pode em muito limitar os resultados obtidos pelos exames de diagnóstico efetuados. Apesar de tudo isto ainda existe um fenómeno que importa ser referenciado que é o facto de todas aplicações serem utilizadas de forma diferentes o que requer um prévio estudo e aprendizagem por utilizador (Du , et al., *Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia*, 2007) (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications*, 2005).

Assim e tendo em consideração todos os problemas acima referidos uma forma de os ultrapassar é realizar diversos estudos de forma a verificar e a validar quais os melhores métodos para a análises estruturais de forma a parametrizar um método ou sequência de métodos para efetuar este tipo de análises de forma rápida e coerente.

1.2

Objetivos

O objetivo do presente trabalho é efetuar uma análise das diferentes aplicações informáticas existentes de forma a conseguir definir quais as melhores funcionalidades destas para os estudos estruturais. Como objetivo secundário irá efetuar-se uma combinação das diferentes aplicações informáticas para se conseguir extrair o máximo de informação no mínimo tempo possível das imagens de Ressonância Magnética. Por outras palavras pretende-se otimizar em qualidade e tempo dispensado os resultados deste tipo de análises, de forma a conseguir reduzir o número de interações do operador obtendo um maior número de resultados no mínimo espaço temporal possível.

1.3

Organização do documento

O presente trabalho compreenderá, para além deste capítulo introdutório, mais seis capítulos distintos estruturados da seguinte forma:

- **Capítulo 2** – Ressonância Magnética

Neste capítulo é abordada a temática da Ressonância Magnética demonstrando os seus principais princípios e características. Durante este capítulo também é efetuada uma pequena apresentação das diversas modalidades que a ressonância magnética atualmente apresenta

- **Capítulo 3** – Ressonância Magnética Estrutural

Durante este capítulo será exposta de forma intensiva os princípios de Ressonância Magnética estrutural principalmente das características da espessura cortical volumetria e morfometria baseada em vóxel. Serão também apresentados os princípios físicos subjacentes às diferentes modalidades métodos de aquisição e diversas explorações dos dados obtidos.

- **Capítulo 4** – Aquisição dos Resultados

Este capítulo abarca todo o processamento que os dados obtidos sofreram, são explicitadas todas as fórmulas das equações utilizadas para a aquisição dos resultados finais bem como todas as opções tomadas nas aplicações informáticas utilizadas. Durante este capítulo também é explicado todo o tratamento que as imagens oriundas da Ressonância Magnética antes dos seus das suas informações serem tratadas estatisticamente.

- **Capítulo 5**- Análise dos Resultados

É neste capítulo que é efetuada a discussão dos resultados obtidos de forma a se obterem conclusões válidas sobre o mesmo efetuando também uma comparação entre esses dados e os referenciados bibliograficamente.

- **Capítulo 6** – Conclusões e Trabalho Futuro

É o capítulo terminal da dissertação, durante este capítulo é feita uma análise de todo o trabalho efetuado demonstrando-se aqui as principais conclusões chegadas durante a realização do mesmo. Também é feita uma pequena observação sobre o seguimento do presente trabalho.

Capítulo 2

Ressonância Magnética

Ideias chave:

- *A Ressonância Magnética demonstra-se atualmente como sendo um excelente método de diagnóstico uma vez que permite o estudo em simultâneo de aspetos funcionais e anatómicos;*
- *A Ressonância Magnética funcional é uma técnica não invasiva que permite o estudo funcional do cérebro;*
- *A Ressonância Magnética estrutural apresenta-se como uma modalidade que permite o estudo sobre as estruturas anatómicas do cérebro;*
- *As Imagens por Tensor de Difusão possibilitam a medição da organização axonal presente nos tecidos nervosos.*

Ressonância Magnética (RM) é um fenómeno presente nos sistemas magnéticos que possuem simultaneamente momentos magnéticos e momentos angulares. O termo ressonância induz para a existência de uma sintonia com a frequência magnética natural, que neste caso corresponde à frequência de precessão giroscópica do momento magnético presente num campo magnético estático externo. Devido à analogia entre as frequências características dos espectros e uma vez que as frequências da ressonância magnética tendem a cair nas regiões de frequência de rádio ou regiões com frequência de micro-ondas é muitas vezes utilizado o termo frequência de rádio ou espectroscopia de micro-ondas (Slichter C. P., 1990).

A RM atualmente apresenta-se como sendo um excelente método de diagnóstico uma vez que permite a diferenciação de vários tecidos efetuando em simultâneo a exploração de aspetos anatómicos e funcionais. A física associada à RM é bastante complexa e abrangente. Esta assenta em valores como o eletromagnetismo, supercondutividade e processamento de sinal que devem ser analisados e todos integrados para assim se conseguir a obtenção de bons resultados (Mazzola, 2009).

Para uma grande generalidade de autores a ressonância é apresentada como a propriedade física que é demonstrada pelos núcleos de determinados elementos quando estes são expostos a um forte campo magnético e excitados por ondas de rádio numa gama de frequências específicas. Estes emitem ondas de rádio as quais podem ser recebidas e captadas por uma antena e posteriormente transformadas em imagens (Hage & Iwasaki, 2009).

2.1.1 Spin

O estudo da RM assenta no princípio dos spins presentes em alguns núcleos atómicos. Este conceito foi inicialmente utilizado após a descoberta de spin no protão seguido da compreensão da interação deste com o campo magnético. Estudos realizados através de técnicas de ressonância magnética demonstraram-se muito úteis e precisos para o estudo de tecidos sólidos e líquidos, daí que a possibilidade de utilizar esta técnica para o estudos de tecidos vivos se demonstrou desde logo uma mais-valia, e por isso cedo começaram a desenvolver aplicações biomédicas, particularmente quando foi demonstrado que se conseguiam distinguir tecidos normais dos anormais através desta técnica (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999).

O núcleo natural mais simples é o do hidrogénio o qual apresenta um único protão. Como já foi acima referido os neutrões ou protões presentes nos núcleos dos átomos apresentam a propriedade de *spin* ou também designada por momento angular, que fisicamente é representado por uma rotação similar à rotação da Terra, isto é, um movimento giratório sobre o seu próprio eixo. Complementarmente ao *spin* os protões também apresentam um momento magnético o que origina que este se comporte como um íman. Importa também referir que o momento angular de *spin* possui sempre a mesma amplitude sendo esta a principal diferença entre este e o momento angular descrito na mecânica clássica e que o momento angular de spin é nulo quando o número de protões presentes no átomo é nulo (Smith & Ranallo, 1989) (Pykett, Buonanno, Brandy, Goldman, & Pohost, 1982). A função dos dipolos magnéticos não é somente a produção de um campo magnético. Este também demonstra sensibilidade à presença de outros campos magnéticos oriundos de outras fontes apresentado uma alteração quando estes são encontrados. Como já foi apresentado em cima o átomo de hidrogénio é apenas constituído por um neutrão e por este motivo apresenta um spin e

um momento magnético. Associando essa característica ao facto do hidrogénio ser o elemento mais abundante do corpo humano e possuir a melhor capacidade de produzir um sinal de rádio de grande amplitude e estável tornam-no no elemento predileto para a obtenção de imagens por RM (Smith & Ranallo, 1989).

Os detalhes das interações ocorridas entre o momento magnético angular e o campo externo podem ser explicados utilizando a mecânica quântica. É possível demonstrar que quando um próton é colocado sobre um campo externo B_0 é possível obter apenas dois estados de energia para o sistema: um estado de baixa energia (momento magnético paralelamente alinhado com B_0), e um estado de alta energia (momento magnético paralelamente alinhado com anti- B_0) (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999).

2.1.2 Equilíbrio de Magnetização

A RM está assente em fenómenos de ressonância simples. Em amostras macroscópicas verifica-se que a orientação dos núcleos que se apresentam como magnetos demonstram uma orientação dependente do movimento térmico (Brix, et al., 2008). Para uma boa aquisição de RM esta necessita de estar sujeita a um campo magnético externo que apresente as seguintes propriedades específicas: deve ser um campo elevado(e.g. 1.5T, 3.0T, 7.0T), estático e preferencialmente uniforme. Estas características são as ideais, assim quanto mais aproximadas a estas, maior será a qualidade das imagens geradas. (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999). Este campo magnético orienta então os núcleos magnéticos a assumirem uma orientação fixa e não aleatória como até então. Como já foi referido na subsecção anterior a orientação dos núcleos podem assumir dois estados quânticos, estado paralelo e estado antiparalelo, com diferentes energias magnéticas. (Brix, et al., 2008) (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999)

A seguinte equação traduz a diferença entre os dois estados energéticos:

Equação 1

$$\Delta E = \hbar \gamma B_0$$

Onde E representa os estados energéticos, γ representa a rotação giromagnética dos núcleos, \hbar a constante de Planck's e B_0 o campo magnético externo (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999) (Brix, et al., 2008).

Quando se verifica um equilíbrio energético entre os núcleos e o campo magnético externo B_0 , ambos os estados apresentam-se completamente preenchidos não existindo elétrons livres embora em percentagens diferentes, sendo o de baixa energia aquele que acumula mais núcleos. Contudo esta situação pode ser alterada através de utilização de radiações que provocam alterações no campo eletromagnético apresentado a seguinte energia de radiação (ERF):

Equação 2

$$ERF = H \cdot \omega_0$$

Onde ω_0 representa a frequência de ressonância do sistema spin também designada por frequência de Larmor e H (Brix, et al., 2008).

Assim sendo, sempre que um tecido é exposto a um campo magnético externo tempo suficiente para estabilizar (tipicamente 10 segundos), verifica-se uma magnetização tecidual com intensidade proporcional à verificada no campo magnético externo, após se ter atingido um valor de equilíbrio M_0 . A magnetização resultante apresenta direção e sentido igual ao campo magnético principal, que se apresenta demonstrado no eixo dos z 's também designado por eixo longitudinal. Importa também referir que os prótons não assumem forma estática sobre o eixo longitudinal, estes apresentam sim um movimento giratório em torno deste eixo gravitacional semelhante ao movimento giratório apresentado pelo pião quando este gira sobre o seu próprio eixo gravitacional. Este movimento é habitualmente designado por precessão. A velocidade com a qual este movimento acontece no núcleo de hidrogénio está apenas dependente da intensidade do campo magnético, apresentado uma relação de proporcionalidade direta (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999) (Brix, et al., 2008) (Slichter C. P., 1990).

O valor M_0 , apresenta um valor muito baixo quando comparado com o valor do campo externo. Assim, quando os átomos se encontram sobre o eixo longitudinal, o valor M_0 , é extremamente difícil de ser medido. Este pode ser medido se sofrer um ligeiro desvio para o plano perpendicular. Este desvio apenas é conseguido através da aplicação de um pulso eletromagnético no sistema o que provoca a oscilação na

frequência de Larmor. Este pulso também é designado por pulso de 90 graus, uma vez que este é aplicado no tempo necessário para desviar a magnetização 90 graus pois só assim se podem obter as medidas que produziram as imagens referentes aos exames realizados. Este desvio acontece porque o pulso provoca uma subida de nível de alguns dos spins associado a uma mudança de fase dos prótons, para assim estarem de forma mais coerente (VILLAFANA, 1998) (Brix, et al., 2008).

2.1.3 Ressonância

O estado de equilíbrio de um sistema de spins pode ser perturbado por ação do campo magnético externo, quando este apresenta uma frequência idêntica à frequência de Larmor ω_0 , uma vez que esta situação inclina a magnetização M (Brix, et al., 2008).

Considerando que o momento magnético nuclear μ só pode assumir $2L+1$ orientações discretas em relação ao campo magnético estático B_0 , a magnetização macroscópica M pode assumir qualquer direção no espaço alterando μ de forma constante, sendo que L representa a rotação de spin, por outras palavras L é o número limitado de rotações nucleares que existem na natureza. Esta variável assume um valor distinto de elemento para elemento e depende do número exato de prótons e neutrões que existem no núcleo. Sabe-se que quase todos os elementos da tabela periódica apresentam no mínimo um isótopo natural que tem rotação de spin, por isso em princípio quase todos os elementos podem ser utilizados na RM.. (Brix, et al., 2008)

A ação do campo magnético $B_1(t)$, que apresenta rotação com frequência idêntica à frequência de Larmor ω_0 em torno do campo magnético estático B_0 , pode ser analisada com mais eficácia quando verificada sobre uma estrutura rotativa, isto é, sobre um sistema de coordenadas que gira em torno do eixo z . A mudança para uma estrutura rotativa com os eixos (x', y', z) , apresenta duas vantagens:

- À medida que o plano $x' - y'$, é sincronizado com a rotação do campo magnético, o vetor B_1 , permanece estacionário neste plano.
- O momento magnético nuclear μ com frequência de Larmor ω_0 , roda em torno do campo B_0 apresentando a mesma direção deste.
- Assim sendo pode concluir-se que a dinâmica de magnetização M e a sua rotação estão apenas dependentes do campo estático B_1 . Se esta apenas apontar para o eixo x' , a magnetização irá ser processada em torno do eixo x' .

Assim sendo a frequência ω_1 é dada por:

Equação 3

$$\omega_1 = \gamma B_1$$

Analisando a simples rotação da Magnetização M no plano $y' - z$, verifica-se que a rotação, obtida em laboratório com um sistema de coordenadas de referência (x,y,z) , é sobreposta por uma rotação mais rápida e sensível ($B_0 > B_1$) em torno do eixo z . Assim e nas condições em estudo o vetor M move-se de forma helicoidal na superfície de uma esfera em torno do campo B_0 , todavia a dimensão do vetor M permanece constante.

Se a magnetização M dos pontos for efetuada em relação ao campo estático B_0 antes do campo $B_1(t)$ ser ligado, a magnetização M é rodada da situação de equilíbrio por influência do campo B_1 , durante o período de duração de t_p pela rotação do ângulo:

Equação 4

$$\alpha = \omega_1 t_p = \gamma B_1 t_p.$$

2.1.4 Relaxação

Até este ponto foi assumido que as interações entre os spins nucleares podem ser negligenciadas, todavia essa hipótese não é viável pois nos sistemas reais de spin a magnetização volta ao estado de equilíbrio ($M_{xy} = 0, M_z = M_0$), após sofrer excitação pelo campo externo. Este fenómeno é designado por relaxação. Podem-se distinguir dois processos distintos de relaxação:

- A relaxação da magnetização longitudinal M_z caracterizada pela T_1 que representando tempo de relaxação spin/rede ;
- A relaxação da magnetização transversal M_{xy} caracterizada pela T_2 que demonstra o tempo de relaxação spin/spin . (Brix, et al., 2008)

Após a aplicação do pulso de radiofrequência (RF), o vetor M_0 , é desviado na direção do plano xy , originando o vetor M_{xy} . Esta situação apresenta como principal consequência uma diminuição do valor da componente vertical do vetor inicial. Após

se aplicar um pulso de RF de 90° , o tempo necessário para o vetor M_0 , atingir 63,2 % do seu valor inicial é definido pela relaxação de magnetização longitudinal. O processo acima referido pode ser observado na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** Conforme a excitação sofrida pelo núcleo é abandonada, a magnetização longitudinal apresenta uma recuperação gradual. Uma vez que a relaxação longitudinal está intimamente relacionada com a troca de energia oriunda dos spins nucleares excitados para o ambiente molecular envolvente e não ressonante também designado por lattice, esta também pode ser designada como tempo de relaxação spin-lattice (Pykett, Buonanno, Brandy, Goldman, & Pohost, 1982), (Brix, et al., 2008) (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999).

A variável T_1 apresenta uma dependência com o ambiente envolvente do núcleo, apresentado uma estreita relação com a natureza física e química deste. O tempo deste tipo de relaxação está intimamente relacionado com o tamanho das moléculas, assim moléculas pequenas apresentam um processo muito mais lento enquanto moléculas de tamanho superior apresentam uma maior velocidade. Para além do tamanho, a forma como as moléculas se apresentam também condicionam esta variável, assim por exemplo um o valor de T_1 para uma molécula de água livre é muito superior ao registado numa molécula de água agregada a uma proteína. Assim sendo, a libertação de água associada a tumores e gorduras pode aumentar o valor de T_1 . A análise dos tecidos com tempo de relaxação longitudinal curtos pode ser efetuada com recurso a uma sequência de pulsos RF de 90° . Importa então perceber qual será o tempo de repetição (TR) mais adequado para o estudo da situação, uma vez que se o tempo de repetição dos pulsos for mais curto que o T_1 do tecido analisado, o núcleo não consegue atingir o estado de equilíbrio entre os pulsos sendo designado então com tecido saturado ou sem sinal, situação que em nada ajuda no estudo realizado pois as ilações retiradas são inconclusivas e enganadoras. Desta forma, a intensidade da repetição dos pulsos apresenta uma relação de proporcionalidade inversa com o tempo de relaxação, isto é, quanto menor é o tempo de relaxação mais repetições se verificam por unidade de tempo (Slichter C. P., 1990)

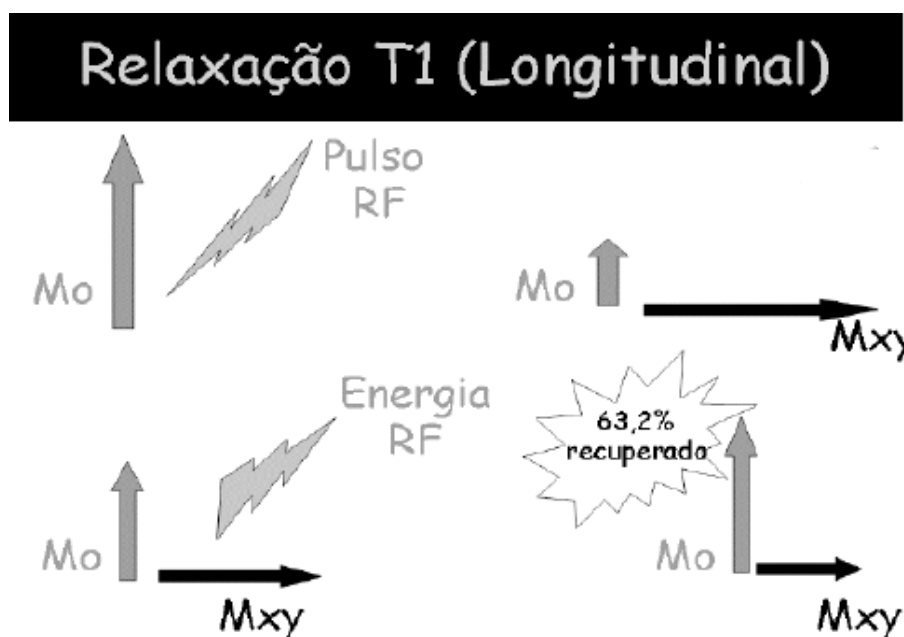


Ilustração 1- Processo de Relaxação Longitudinal (Slichter C. , 1989)

A relaxação de magnetização transversal T_2 , ocorre devido à interação entre os prótons com os campos magnéticos dos núcleos que os circundam e ao facto de o campo magnético B_0 apresentar inhomogeneidade, isto é não apresentar as mesmas características físicas em todos os seus pontos.

Como já foi acima referido o núcleo dos átomos fica excitado após receber um pulso de RF, ficando assim num estado de precessão de fase em relação aos restantes núcleos, originando assim um vetor M_{xy} de alta intensidade. Todavia a coerência de fase anteriormente conseguida é rapidamente perdida, uma vez que os núcleos apresentam um campo magnético próprio que influencia os restantes núcleos circundantes. Devido à interação que se verifica entre os núcleos este tipo de relaxação também pode ser denotada de relaxação spin-spin. Como é perceptível este tipo de interação entre os spins provoca uma transferência de energia entre os núcleos envolvidos alterando assim a frequência de precessão, podendo esta ser acelerada ou retardada, assim a coerência de fase é perdida. Então a constante de tempo T_2 , traduz o tempo necessário para se verificar uma perda do sinal em 63,2%. Tal como acontece com a relaxação longitudinal, a relaxação transversal também apresenta como fator predominante o binómio “água livre vs água ligada” nas lesões. A libertação das moléculas de água agregadas a outras moléculas provoca um aumento dos valores de

T_2 . Neste tipo de relaxação os valores elevados estão coligados a sinais intensos, pois só através da receção destes sinais, é que o núcleo consegue manter a coerência de fase mais rapidamente (Slichter C. , 1989) (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999). Na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** pode-se erificar o processo de relaxação transversal anteriormente descrito.

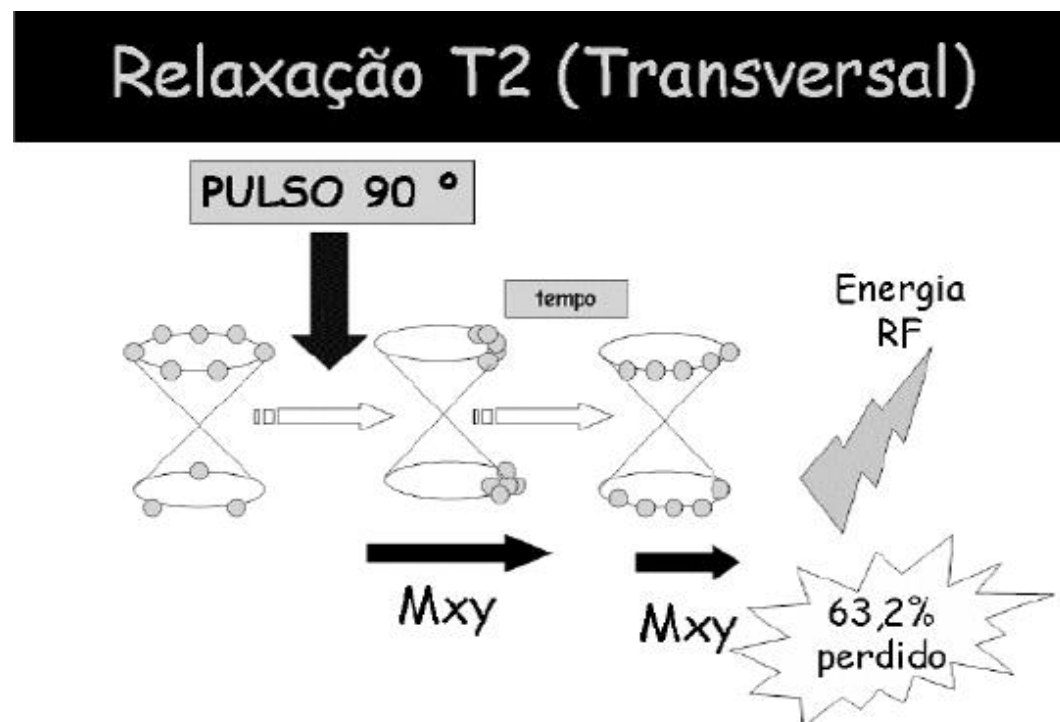


Ilustração 2- Processo de Relaxação Transversal (Slichter C. , 1989)

A capacidade de contraste que a RM apresenta é uma das mais importantes propriedades que este de tipo de exames de diagnóstico apresenta. Esta propriedade pode ser percebida através da análise da equação que traduz a sequência spin-eco que se encontra de seguida apresentada:

Equação 5

$$I = N \cdot f(v) \cdot \left(e^{-\left(T_E / T_1 \right)} \right) \cdot \left(1 - e^{-\left(T_E / T_1 \right)} \right)$$

Onde, I representa a intensidade da imagem; N exhibe a densidade dos prótons do tecido; $f(v)$ corresponde à função de fluxo do tecido; T_E demonstra o tempo do eco

função que é efetuado e fixada pelo aparelho e T_1 e T_2 representam as relaxações longitudinal e transversal respetivamente.

Embora se verifiquem a existência de muitos prótons no corpo humano o estudo efetuado através da ressonância magnética apenas analisa aqueles que constituem o átomo de hidrogénio que como foi acima referido é o elemento de estudo desta técnica de diagnóstico. Mais especificamente são analisados os prótons do núcleo de hidrogénio em moléculas de água ou em algumas moléculas lipídicas. (Brix, et al., 2008) (Slichter C. P., 1990) (R.L.Lufkin, 1999). Apesar de todos os elementos apresetes na equação se demonstrarem de enorme importância sem dúvida que a densidade dos prótons assume uma especial importância uma vez que, em tecidos que apresentem uma grande quantidade de prótons existirá um sinal forte que pode ser realçado ou atenuado pelos outros fatores que influenciam a equação. Entre os materiais que apresentam grande densidade de prótons destacam-se o tecido adiposo, o líquido cefalorraquidiano, o sangue e a generalidade de fluídos existentes no organismo. Todavia a análise de tecidos com baixa densidade de prótons provoca a inserção de um pequeno valor N na equação e assim todas as variáveis serão multiplicadas por um valor próximo de 0, o que provocara um quase anulamento dos efeitos das restantes variáveis. Assim sendo a imagem obtida através deste exame apresenta baixa intensidade independentemente da sequência de pulsos utilizada. Desta forma é perceptível o porquê da escolha do tecido onde se realiza o exame pois pode ser responsável pela qualidade da imagem obtida. Exemplos deste tipo de materiais são o ar, a cortical óssea, plásticos dos materiais implantados (R.L.Lufkin, 1999) (Haaacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999).

Devidos aos efeitos provocados pelas relaxações T_1 e T_2 , verifica-se a existência de uma resolução de melhor qualidade e um contraste com mais degradé de cinza no estudo de partes moles nas imagens obtidas por ressonância magnética do que nas obtido na tomografia computadorizada. (R.L.Lufkin, 1999).

As transferências de energia, são tão mais eficientes quanto mais próxima é a correlação entre a frequência de Larmor e a frequência de oscilação do ambiente, o que provoca que a variável T_1 , apresente um valor muito pequeno. As moléculas de tamanho reduzido como as moléculas de água apresentam uma razão de movimento muito superior à frequência de Larmor e por este motivo elas demonstram-se pouco eficientes na transferência de energia ao retículo, o que provoca um longo tempo de

relaxação longitudinal. (Bloembergen, Purcell, & Pound, 1948) (Hebel & Slichter, 1959) . Por sua vez as moléculas de maior tamanho como o colesterol apresentam uma velocidade molecular mais lenta já conseguem obter eficiência na relaxação longitudinal (Bloembergen, Purcell, & Pound, 1948) (Hebel & Slichter, 1959) .

2.2 Modalidades da Ressonância Magnética

Atualmente existem várias modalidades de ressonância magnética, estas modalidades diferem quanto às características e fins de estudo. Presentemente existem três grandes categorias no que se refere à RM que são a Ressonância Magnética Funcional que se dedica ao estudo dos estímulos cerebrais aquando da realização de funções ou estímulos, Ressonância Magnética Estrutural que efetua o estudo estrutural sobre o cérebro, isto é estudo os volumes áreas e todas as características estruturais do cérebro e o DTI que estuda a difusão das moléculas de água nos tecidos cerebrais apresentado como resultado os feixes cerebrais.

Na próxima secção será realizada uma apresentação de cada uma das modalidades acima enunciados especificando quais as suas principais características e funcionalidades.

2.2.1 Ressonância Magnética Funcional

A Ressonância Magnética Funcional (RMf) apresenta-se como uma técnica que permite efetuar um “mapeamento cerebral”. Esta técnica demonstra-se como sendo não invasiva originando imagens com as áreas do cérebro ativas. Também apresenta especificidade de se conseguir obter informações mais detalhadas e precisas sobre uma função cerebral específica. Desta forma é necessário a existência de uma função de controlo que ajuste o tipo de funções a analisar. (Júniora & Yamashita, 2001) O controlo é efetuado através de comparações entre dois dos mais estados cognitivos demonstrados pelo cérebro, esta comparação é conseguida através do recurso a

métodos computacionais e técnicas estatísticas, este processo não se apresenta estânco sendo os resultados conhecidos após algumas horas da realização do exame.

A RMf têm por base as diferenças magnéticas entre o sangue oxigenado e o desoxigenado. Sabe-se que a hemoglobina quando está no seu estado desoxigenado apresenta-se fortemente paramagnética. Assim sendo pode-se usar a hemoglobina neste estado como agente de contraste natural uma vez que no cérebro existem regiões altamente oxigenadas que produzem um forte sinal de RM quando comparado com as regiões menos oxigenadas. Então sabe-se que durante a ativação do cérebro existem aumentos localizados da oxigenação sanguínea, originado assim um sinal de RM muito forte. Supõe-se então que aumentos localizados de oxigenação sanguínea refletem aumentos na atividade neuronal. Com esta técnica reduz-se a necessidade de recorrer a agentes de contraste, diminuindo assim a utilização de isótopos radioativos (Kwong, et al., 1992).

Como já foi acima referido a utilização desta técnica está intimamente relacionada com os mecanismos fisiológicos e por isso os sinais registados podem não ser interpretados da melhor forma. A imagiologia associada ao sangue depende da sensibilidade que o método apresenta para detetar e interpretar as alterações dos níveis de oxigénio presentes no sangue circulante. O cérebro humano usa cerca de 20% do oxigénio disponibilizando pelo corpo (Kwong, et al., 1992) (Dale & Buckner, 1997).

2.2.1.1 Características temporais e espaciais da Ressonância Magnética Funcional

A fMRI apresenta características particulares espaciais e temporais comparativamente com as outras modalidades de imagem. A resolução espacial do sangue na fMRI apresenta como valor típico na ordem dos 3-4 mm, no plano, o que se apresenta como uma grande vantagem em relação aos restantes métodos de imagem funcional como o PET e o SPECT (Dale & Buckner, 1997).

Atualmente a generalidade dos estudos apresenta sensibilidade a mínimas mudanças do sinal de sangue para indicar a ativação neuronal. As alterações observadas ocorrem durante vários segundos consecutivos representado um estímulo. Estes podem ser auditivos, visuais, sensitivos, olfativos e gustativos todavia o sinal de RM, não apresenta uma alteração instantânea iniciando o seu aumento alguns segundos depois

do início do estímulo. Subsequentemente o sinal apresenta um atraso em relação ao estímulo, demorando cerca de 10 segundos após o término deste a voltar aos valores iniciais correspondentes ao repouso, podendo mesmo diminuir até valores abaixo dos esperados designando-se a este fenómeno *post-undershoot* (Dale & Buckner, 1997).

Esta hemodinâmica relativa ao longo da resposta, foi inicialmente interpretada como uma limitação para a resolução temporal da RMf. Todavia com o desenvolvimento sofridos pela RMf esta limitação foi diminuída sendo agora possível medir ativações sobre eventos com apenas 2 segundos de espaçamento (Dale & Buckner, 1997). Um exemplo de uma ativação conseguida pela RMf é demonstrado pela Ilustração 3.



Ilustração 3- Focos de ativação motora da mão ((PEREIRA, REIS, & MAGALHÃES, 2003)

Em repouso

Para além do exame efetuado através da utilização de estímulos a RMf também apresenta uma modalidade que consiste em efetuar uma análise da conectividade funcional que regiões cerebrais apresentam quando o indivíduo se encontra em repouso, esta análise pretende avaliar as ativações espontâneas que ocorrem no cérebro.

Este exame é efetuado durante um período em que os voluntários se encontram completamente relaxados onde estes não se concentram em nada em específico. (Biswal B. B., 1997) (Damoiseaux & Rombouts, 2006)

2.2.1.2 Aplicações clínicas

A imagem obtida através da RMf demonstra a atividade neuronal num indivíduo vivo apresentando inúmeras vantagens para o diagnóstico, interpretação, monitorização do tratamento das doenças que envolvem um défice da função cerebral.

2.2.2 Ressonância Magnética Estrutural

Atualmente a divisão entre imagens estruturais e imagens funcionais ainda se demonstra complicada uma vez que a estrutura e a função no cérebro se demonstram inextricavelmente ligados. Assim sendo e tendo por base as considerações biológicas, a imagem estrutural são aquelas que fornecem informação sobre as estruturas anatómicas (Symms, Schmierer, & Yousry, 2004).

Importa também referir que a correta análise das imagens provenientes da ressonância magnética estrutural requer uma anterior segmentação das mesmas de forma a se conseguir obter resultados satisfatórios e viáveis (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

A análise estrutural pode ser realizada recorrendo a diversas técnicas das quais se destacam as análises de Espessura Cortical, Morfometria Baseada em Vóxeis e a Volumetria, seguidamente serão apresentadas cada uma das técnicas referidas (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

2.2.2.1 Espessura Cortical

A medição da espessura do córtex cerebral apresenta-se como sendo uma área de estudo de grande interesse para as análises neuroanatómicas de cérebros normais ou anormais.

Embora a espessura cortical apresente grande variabilidade entre indivíduos, os córtex que se apresentam anormalmente grossos ou finos podem estar relacionados com

alterações na SC que estão associadas a patologias neurológicas tais como doença de Alzheimer, epilepsia, esquizofrenia entre outras. O estudo das variações do córtex pode ajudar na monitorização da progressão de doenças e na sua compreensão, identificar quais as regiões cerebrais implicadas e definir qual o melhor tratamento aplicável ao doente.

Através da utilização das recentes técnicas de ressonância magnética é possível efetuar medições da espessura cortical *in vivo*. As imagens apresentam elevada resolução e grande contraste entre a substância branca e cinzenta. A partir destas imagens podem ser identificadas as estruturas corticais e a sua espessura medida manual ou em semi-automaticamente. Todavia o córtex cerebral apresenta uma estrutura complexa e irregular o que torna a sua medição uma tarefa muito complicada e trabalhosa. Assim sendo o desenvolvimento de tecnologias que permitissem o cálculo automático da espessura cortical de todo o cérebro foi uma necessidade rapidamente suprimida. Assim tornou-se viável efetuar estudos em populações com um grande número de indivíduos e fazer comparações entre os pacientes chegando assim a algumas inferências sobre alterações da espessura do córtex normais em alguns segmentos etários da sociedade como crianças e idosos. A Ilustração 4 apresenta um mapa da espessura cortical (Hutton, De Vita, Ashburner, Deichmann, & Turn, 2008).

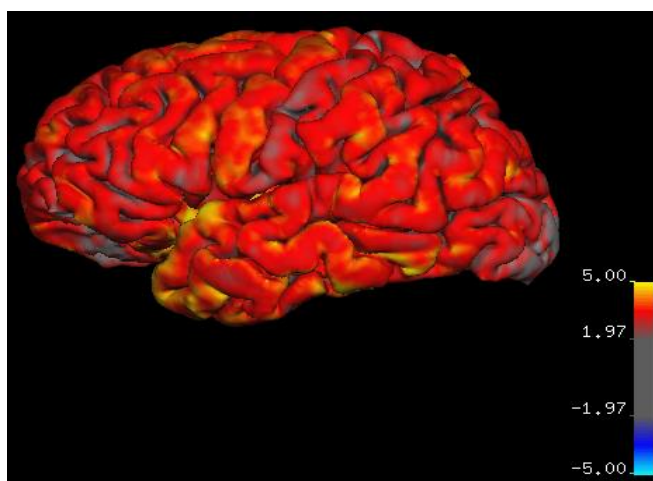


Ilustração 4- Mapa de espessura cortical utilizando o Freesurfer. (Junior , 2008)

2.2.2.2 Morfometria Baseada em Vóxel

Os dados volumétricos na sua generalidade são analisados como uma matriz de elementos designada por vóxel. Estas estruturas apresentam formas paralelepípedicas, fortemente agrupadas, conseguidos devido à divisão do espaço da área em estudo por planos paralelos aos eixos principais desses mesmo espaços. Importa também referir que os elementos não se podem cruzar apresentando tamanhos muito reduzidos quando comparados com as dimensões dos dados analisados.

Assim sendo o estudo do vóxel está sempre intimamente relacionado com a análise macroscópica do cérebro de forma a determinar alterações na neuroanatomia do indivíduo através de técnicas baseadas na deformação morfológica (DBM) .

O estudo efetuado através da Morfometria Baseada em Vóxel (VBM) apresenta uma importante característica uma vez que demonstram uma grande sensibilidade para as localizações em pequena escala e consegue fazer uma rigorosa diferenciação entre a SC e SB que compõem as estruturas cerebrais. Outra importante característica da VBM é o seu custo computacional, esta ao contrário das típicas análises efetuadas através de técnicas DBM que exigem elevados custos computacionais, apresentam custos muito mais reduzidos pois apresentam campos de deformação de baixa frequência, efetuando assim uma abordagem mais simples e pragmática. A iadyiud demonstra uma segmentação da SC utilizando a VBM (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

Importa também referir que esta modalidade permite o estudo do volume cerebral total e a concentração de SC, estas duas propriedades são fundamentais para o estudo da degeneração cerebral uma vez que a SC é o tecido cerebral que demonstra mais atrofia com a idade e com a presença das demências degenerativas, esta técnica também apresenta grande sensibilidade a suaves mudanças destas propriedades o que garante uma análise muito coerente e local das alterações (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

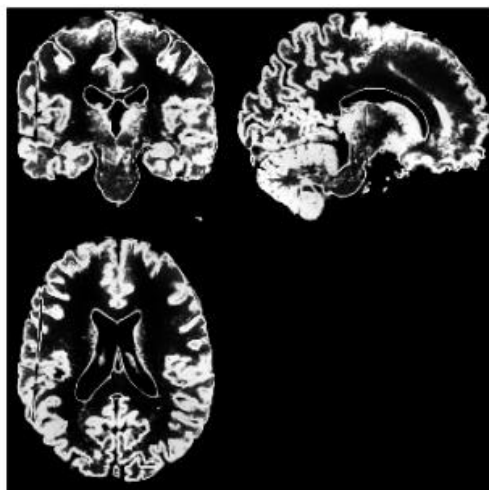


Ilustração 5- Segmentação da SC pela VBM. (CUNHA, 2010)

2.2.2.3 Volumetria

São inúmeras as razões que suportam as medições de volume do cérebro e de regiões específicas. Entre todas as áreas de aplicações possíveis as que apresentam maior importância são o diagnóstico, monitorização da doença e a avaliação de potenciais tratamentos que estejam a ser efetuados para as inúmeras doenças neurodegenerativas ou doenças que afetam o normal volume do cérebro.

Para se conseguir efetuar o estudo volumétrico do cérebro é necessário recorrer-se a técnicas de segmentação, de forma a dividir o cérebro em cortes que contemplem as estruturas neurológicas que se pretendem analisar. Após se ter realizado a segmentação é então necessário avaliar a precisão do método de segmentação realizado evitando assim que se realizem erros graves na medição do volume.

No que se refere à volumetria os volumes são então determinados através de um histograma ou métodos baseados em gradientes e por análises tradicionais, todavia estas últimas apresentam um carácter subjetivo e a delimitação dos contornos podem conter alguns erros de importância considerável, consistindo esta na delimitação das diversas regiões cerebrais de forma manual. Além de a volumetria calculada utilizando análises tradicionais apresentar erros importantes as outras duas técnicas também apresentam algumas limitações nas quais se destacam a dificuldade de ajuste entre as estruturas anatómicas reais e as encontradas no atlas utilizado por estas técnicas.

Uma forma de se conseguir efetuar uma medição do volume de forma mais ou menos assertiva passa por efetuar um primeiro cálculo da área de cada estrutura e só depois multiplicar o valor obtido pela espessura.

Atualmente são diversos os métodos que proporcionam o cálculo da volumetria e a forma como estes efetuam a segmentação de imagem varia de método para método, todavia na sua generalidade estes métodos utilizam técnicas automáticas de segmentação, apresentam grande funcionalidade e resultados bastante vantajosos (Tanoori, Azimifar, Shakibafar, & Katebi, 2011)..

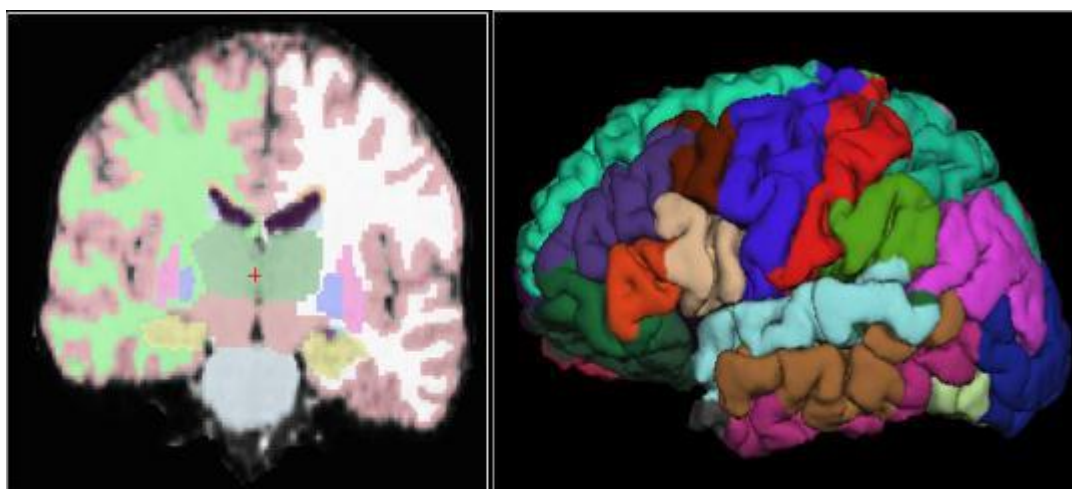


Ilustração 6- Imagem volumétrica do Freesurfer

2.2.3 DTI

O cérebro é uma estrutura anatômica que apresenta grande complexidade e cujo mapeamento estrutural se demonstra de grande importância para compreender o seu funcionamento do cérebro em estados de saúde e doença. Todavia a compreensão atual do cérebro é extramente limitada, e muita desta limitação está intimamente associada à falta de metodologias de permitam o estudo da anatomia axonal. As imagens por tensor de difusão (DTI) resultam de uma técnica da ressonância magnética que permite fazer uma medição macroscópica da organização axional presente nos tecidos nervosos.

O DTI foi uma técnica introduzida em 1990 e a principal inovação que esta técnica apresenta é o poder linearizar a informação axonal do cérebro, informação que era

perdida quando se realizava a ressonância magnética convencional limitando assim em muito a informação e o conhecimento que se retirava sobre o estado do cérebro. (Basser, Pajevic, Pierpaoli, & Duda, 2000)

As imagens de difusão também podem conter informação sobre a orientação direcional das fibras, podendo estas ser utilizadas para técnicas de análise computacional de rastreio dos feixes.

2.2.3.1 Importancia da difusão na Ressonância Magnética

A técnica de DTI apresenta como objeto de estudo as imagens de contraste de Difusão (DWI). O termo difusão está intimamente associado ao movimento que as moléculas de água apresentam. Como já foi referenciado o movimento que estas apresentam são aleatórios e tem uma vertente térmica. A difusão da água é medida através de um eixo pré-definido utilizando a ressonância magnética. Esta apresenta como característica importante a deteção do movimento da água apenas ao longo do eixo onde o gradiente é aplicado. Para se poder inferir sobre os três eixos espaciais tem então que haver uma combinação dos três gradientes possibilitando assim a medição de um único escalar designado por coeficiente de difusão aparente (ADC) em qualquer um dos eixos. Os ADC medidos são muito diferentes dependendo da direção sobre as quais são medidos. Quando se verificam uns movimentos das moléculas de água sobre as fibras axonais, a orientação das fibras deve ser semelhante à orientação que apresentada um valor ADC superior. (27) (outro)

O sinal de RM verifica um decaimento quando se coloca em contacto as moléculas de água com uma gradiente magnético, sendo este proporcional ao deslocamento verificado pelas moléculas de água. O resultado obtido é um feixe de substância branca que permite a visualização dos feixes neuronais. (27)

O gradiente utilizado no DTI apresenta no mínimo 6 direções que possibilita a criação de um modelo tridimensional designando tensor de difusão, todavia a utilização de mais direcções demonstra uma maior precisão do modelo adquirido uma vez que diminui os efeitos provocados pelo ruído.

Na técnica de DTI é usada a anisotropia para inferir a organização axional do cérebro. Assim sendo sabe-se que a água deve apresentar um movimento mais facilitado ao longo dos feixes axionais uma vez que apresentam menos obstáculos que se oponham ao movimento ao longo das fibras comparativamente com o movimento perpendicular. (Stejskal & Tanner) Nas Ilustração 7 e Ilustração 8 demonstram-se exemplos de imagens de DTI.

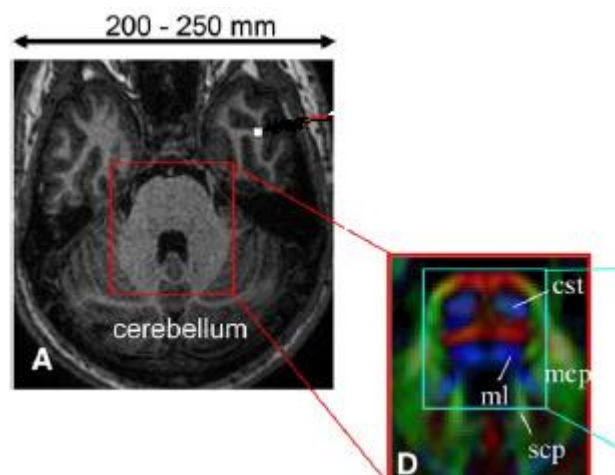


Ilustração 7 - Imagem obtida por Ressonância Magnética através da modalidade DTI no ser humano

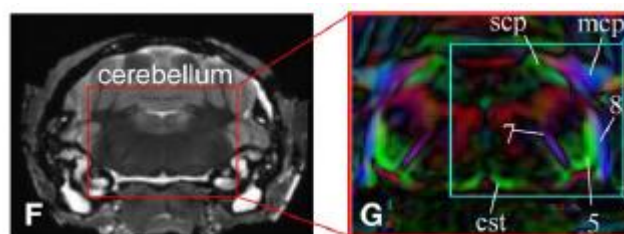


Ilustração 8- Imagem obtida por Ressonancia Magnética atarvés da modalidade de DTI no Rato (Basser, Pajevic, Pierpaoli, & Duda, 2000)

2.2.3.2 Reconstrução de estruturas tridimensionais a partir do DTI

É possível realizar a formação de estruturas tridimensionais dos feixes axionais a partir de dados oriundos do DTI. Isto é possível ser realizado uma vez que se se assumir que o maior eixo do tensor de difusão representa a orientação da fibra local, possibilitando assim a criação de uma imagem simplificada de 3D .

O método utilizado para a realização desta função é a tractografia. (Basser, Pajevic, Pierpaoli, & Duda, 2000) (Conturo, et al., 1996) Um exemplo de uma reconstrução 3D de um tronco cerebral encontra-se apresentado na Ilustração 9.

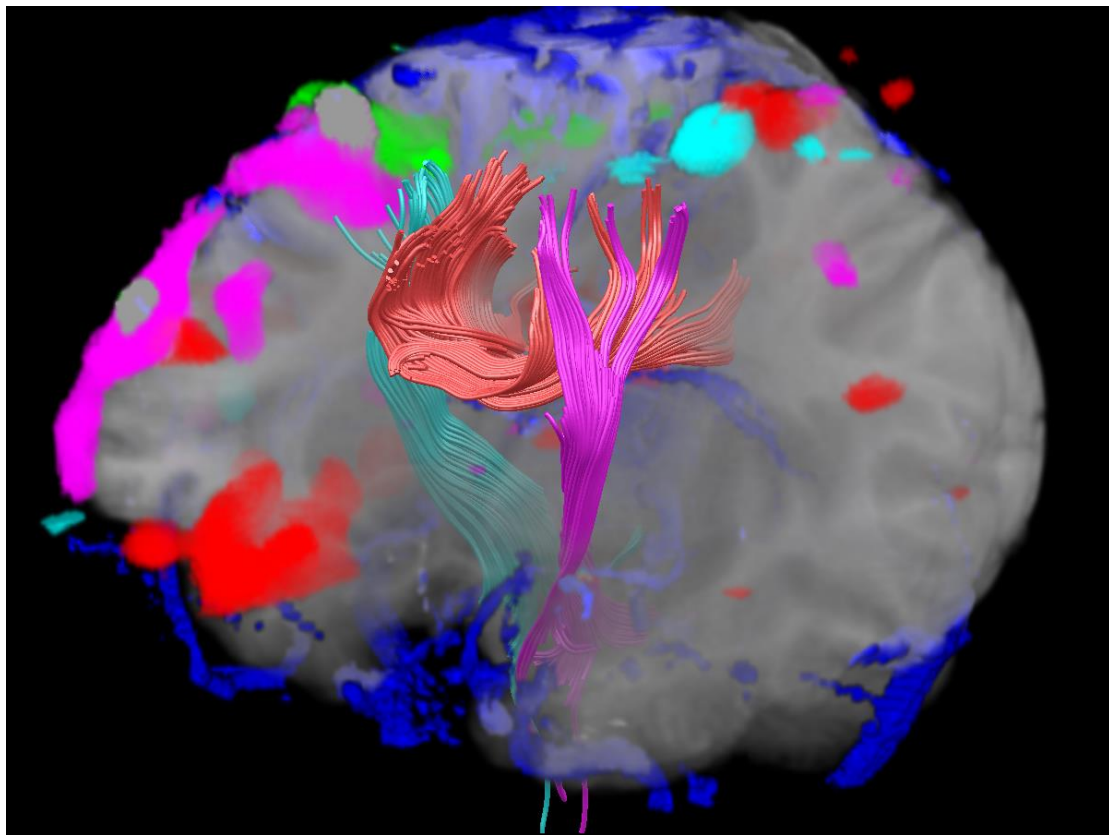


Ilustração 9- Imagem da tractografia realizada apartir dos dados provenientes de DTI

Através dos resultados obtidos observa-se que os resultados oriundos da tractografia, são bons para a reconstrução de regiões do núcleo do trato com precisão (Basser, Pajevic, Pierpaoli, & Duda, 2000) (Conturo, et al., 1996).

O DTI ainda apresentam algumas limitações que estão a ser rapidamente suprimidas entre as limitações aquelas que apresentam maior relevância são a resolução espacial das imagens de DWI que apresenta uma resolução muito diminuta e a elevada sensibilidade a movimentos fisiológicos das moléculas de água. (Basser, Pajevic, Pierpaoli, & Duda, 2000).

Capítulo 3

Ressonância Magnética Estrutural

Ideias chave:

- percebendo assim se este sofreu alterações significativas ;
- A espessura cortical apresenta como uma importante ferramenta na identificação de doenças como o Alzheimer, Esquizofrenia
- A VBM apresenta-se como uma técnica com reduzidos custos computacionais que permite uma excelente diferenciação dos tecidos cerebrais;
- A VBM tem adquirido grande importância clínica uma vez que esta permite a monitorização de algumas doenças como distúrbios cognitivos e demências ;
- As técnicas volumétricas possibilitam a reprodução dos volumes de todas as estruturas cerebrais possibilitando assim o seu estudo individualizado e promotorizado ;

reproduzir o volume cerebral de forma a se conseguir um estudo mais pormenorizado das dimensões das diferentes estruturas cerebrais

A RM estrutural dedica o seu estudo à análise das características anatómicas que as estruturas cerebrais apresentam, o estudo destas é de grande importância pois muitas patologias severas estão intimamente relacionadas com alterações morfológicas nestas estruturas sendo a mais característica as atrofia cerebral.

Um dos grandes benefícios da utilização desta modalidade é obtenção coerentes de medidas cerebrais que obtidos através de métodos manuais são muito difíceis e muito susceptíveis a erros.

Estas características anatómicas podem ser estudadas e analisadas recorrendo a diversas aplicações e técnicas das quais se destacam a Espessura Cortical, Voxel-Based Morphometry e a Volumetria.

A espessura cortical é uma técnica automática baseada em algoritmos computacionais que permite o estudo da espessura e do volume da camada cortical, transmitindo assim se esta parte cerebral sofreu alguma alteração morfológica anormal.

Voxel-Based Morphometry efetua o estudo dos vóxeis pertencentes à imagem de RM de forma a detetar ligeiras variações de SB e SC.

As técnicas de volumetria são extramente utilizadas para o estudo de algumas patologias principalmente nas que estão relacionadas com a parte cerebral. Através destas técnicas consegue-se reproduzir o volume cerebral de forma a se conseguir um estudo mais pormenorizado das dimensões das diferentes estruturas cerebrais.

3.1

Espessura cortical

O córtex cerebral é descrito como sendo uma folha altamente dobrada de SC, que se encontra rodeada por líquido cefalorraquidiano (LCR) e envolve um núcleo de SB, sendo este que efetua a divisão dos dois hemisférios cerebrais. Macroscopicamente o limite externo do córtex cerebral é definido como o limite entre o LCR e a SC, e o seu limite interno como a barreira entre a SC, a SB e superfície central, como é possível observar na Ilustração 10.

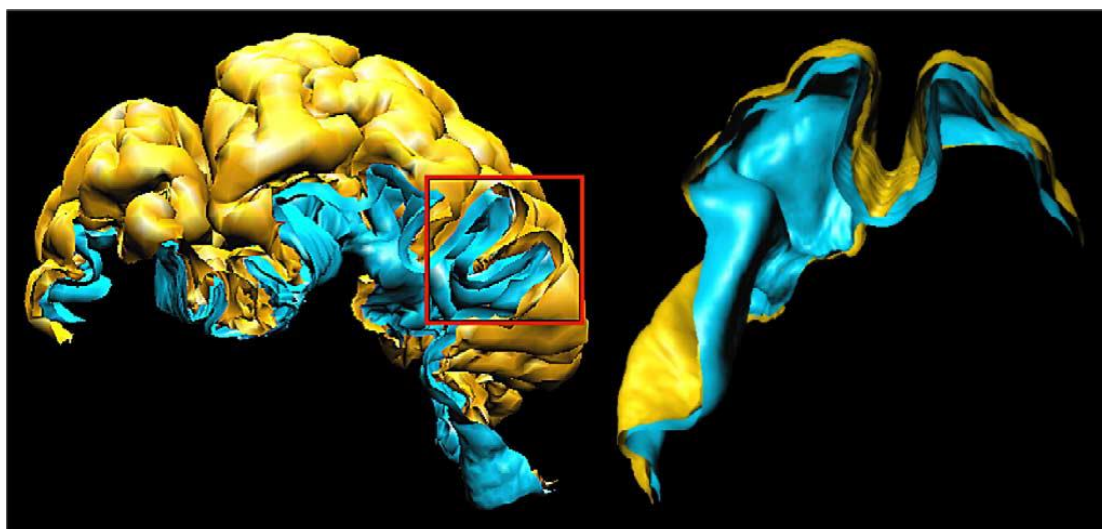


Ilustração 10- Imagem do córtex cerebral representado a azul (Dahnke , Yotter, & Gaser, 2012)

Apesar das imagens provenientes da ressonância magnética permitirem efetuar estudos no cérebro humano in vivo, os dados obtidos apresentam-se limitados devido à sua diminuta resolução de espacial. Nestas condições e devido ao efeito do volume parcial, o LCR por vezes não é totalmente detetável sobretudo na parte onde as dobras do córtex são interiores e formadas por sulcos. O efeito do volume parcial consiste na redução dos contrastes entre as substâncias e só assume uma posição preponderante em vóxels que abranjam mais do que um tipo de tecido e que apresentem um gradiente de intensidade que se situa na gama dos tecidos puros. Normalmente o efeito do volume parcial apresenta uma precisão na ordem dos sub-vóxels, todavia na situação acima referida este agente demonstra-se ineficiente uma vez que o volume de LCR é muito pequeno e é bastante afetado pelo ruído formado. Assim sendo, para se conseguir um resultado aceitável da espessura é necessário efetuar uma reconstrução explícita do limite externo tendo por base o limite interno. A espessura cortical pode ser obtida através de esqueletos baseados na reconstrução do limite externo. É usado principalmente na abordagem Laplacina e em outros métodos volumétricos. Em ambos os métodos considera-se que a precisão da medição depende fortemente da precisão da reconstrução da superfície cortical nas fronteiras interiores e exteriores e que o tempo de cálculo é muitas vezes relacionado com a exatidão anatómica reconstrução. Tais situações podem exigir recursos computacionais elevados para conseguir atingir com precisão a medição final (Dahnke , Yotter, & Gaser, 2012).

Os métodos que não apresentam modelagem tendem a suprimir a espessura nas regiões onde a informação é difusa, apresentado apenas utilidade para as regiões onde a substância cinzenta não apresenta qualquer tipo de deformação (Dahnke , Yotter, & Gaser, 2012).

Importa referir que o estudo da espessura cortical é deverás importante uma vez que o córtex cerebral abarca toda a SC e por isso no caso de alterações morfológicas das estruturas cerebrais estas serão sentidas predominantemente sobre esta substância. Por isso e devido á complexidade do correto estudo do córtex cerebral proveniente da sua forma convulta a determinação correta da espessura que este apresenta demonstra-se uma enorme mais valia uma vez que ajuda em muito da deteção destas anomalias (Dahnke , Yotter, & Gaser, 2012).

3.1.1 Métodos de obtenção da espessura cortical

Como já foi anteriormente referido a espessura cortical pode ser obtida através do recurso a duas técnicas diferentes. Durante esta secção serão demonstradas algumas das modalidades existentes para efetuar as medições da espessura cortical, existindo uma maior exploração da técnica Constrained Laplacian-based Automated Segmentation with Proximities (CLASP), uma vez que esta técnica está incorporada na maioria dos software atual que realizam análises de espessura cortical e é referenciada na bibliografia como a melhor técnica atual para efetuar essa medição (He, Chen, & Evans, 2007).

Antes de se realizar a reconstrução do limite interno é necessário efetuar a divisão das diferentes componentes da imagem em SC, SB, LCR e o fundo onde estão incorporadas todas as outras estruturas e tecidos existentes no encéfalo.

Após realizada a divisão anteriormente apresentada torna-se necessário efetuar a extração da superfície cortical interior e exterior utilizando um algoritmo CLASP, cuja sua explicação será seguidamente abordada (He, Chen, & Evans, 2007).

3.1.2 Mapas Laplacianos

Como já foi referenciado o córtex cerebral humano apresenta-se como uma fina camada de SC que se localiza na superfície externa do cérebro, sendo muitas vezes comparada com uma folha.

A utilização do algoritmo Laplaciano apresenta uma grande vantagem em relação aos restantes métodos conhecidos pois este efetua um suave e incrementado aumento das regiões que potencialmente se encontram entre o LCR e a SB. O mapa Laplaciano apresenta duas grandes vantagens sobre os mapas de distância. Primeiro é estabelecido sempre um rácio determinado pelo utilizador independentemente das variações locais que o córtex cerebral possa assumir. O grau de expansão da superfície pial é tanto mais rápido quanto mais espesso o córtex, garantindo assim que cada vértice da superfície se mova para o limite externo da SC a uma taxa uniforme, proporcional à espessura local. Estes mapas também garantem que existam mapeamentos de um-para-um entre as duas superfícies sem que se verifiquem cruzamentos de caminhos como é possível observar na Ilustração 11 (Kim, et al., 2005) (He, Chen, & Evans, 2007).

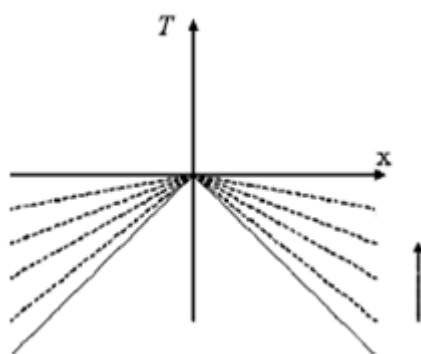


Ilustração 11- Termo de Laplace (Kim, et al., 2005)

Outra importante característica que os mapas Laplacianos apresentam é que as suas linhas de fluxo apresentam características semelhantes às estírias corticais, o que torna este método mais adequado para captar os recursos corticais quando comparado com o mapa de distância (Kim, et al., 2005).

O algoritmo CLASP utiliza uma série de condições que garantem a utilização de uma correspondência satisfatória entre a malha de superfície de deformação e a interface entre a SC/LCR na imagem de volume.

3.1.2.1 Intensidade

O mapa Laplaciano é definido e abrange a região delimitada entre os vóxeis da SB e os vóxeis da LCR esquelizada. Os vóxeis da LCR esquelizada demonstram grande importância na determinação dos sulcos, todavia estes não determinam com exatidão a fronteira entre a SC e LCR. Com o objetivo de localizar com precisão a superfície pial é efetuada uma análise a todos os tecidos que se encontram a circundar o voxel onde esta presente cada um dos vértices. Se os vértices se encontrarem no interior de vóxeis que contenham a substância cinzenta a expansão continua até que os vértices se encontrem inseridos no interior da LCR onde são presos e reencaminhados para o voxel de SC mais próximo segundo a linha de expansão (Kim, et al., 2005).

No CLASP o termo intensidade encontra-se quase sempre desativado este só é ativado quando os vértices se encontram no interior da SC, obrigando estes a recuarem para a posição anterior mais próxima da SC. Nos casos onde os vértices se encontram no interior da SB o termo intensidade estão inativos e os vértices são expandidos ao longo do mapa Laplaciano (Kim, et al., 2005).

Assim o termo intensidade é definido por:

Equação 6

$$T_{intensity} = \sum_{v=1}^{n_v} w_i \cdot d_i(\bar{x}_v)$$

Onde n_v , representa o número de vértices que a malha poliédrica contém, d_i é a distância entre o vértice v na superfície de expansão e o seu vértice ligado na SB, w_i , é o valor do peso, esta variável assume o valor de 0 para inativar o termo se o vértice se encontrar no interior do LCR, caso contrario ele assume um valor constante (Kim, et al., 2005).

3.1.2.2 Alongamento

O variável alongamento mede o comprimento entre os vértices. O alongamento é definido por:

Equação 7

$$T_{stretch} = \sum_{v=1}^{n_v} \sum_{j=1}^{m_v} \left(\frac{d_s(\bar{x}_v, \bar{x}_{n_{v,j}}) - L}{L} \right)^2$$

Cujo n_v , representa o número de vértices presentes na malha poliédrica, m_v demonstra o número de vizinhos que o vértice v possui, L é o comprimento médio da superfície atual e d_s é a distância entre o vértice v , \bar{x}_v e os seus vértices vizinhos $\bar{x}_{n_{v,j}}$.

3.1.2.3 Proximidade

A proximidade é responsável pela medição da proximidade dos pares de polígonos não adjacentes numa superfície. Esta variável é conseguida da seguinte forma:

Equação 8

$$T_{self-proximity} = \sum_{i=1}^{n_p-1} \sum_{j=1+1}^{n_p} \begin{cases} (d_{min}(P_i, P_j) - d_{i,j})^2, & \text{se } d_{min}(P_i, P_j) < d_{i,j} \\ 0. & \text{outros casos,} \end{cases}$$

Onde, n_p representa o numero de polígonos, $d_{min}(P_i, P_j)$ refere a menor distância euclidiana entre o polígono P_i e o j -ésimo polígono(P_j)

E $d_{i,j}$ refere-se ao limite da distância. Pares de polígonos adjacentes não podem ser incluídos uma vez que a distância entre $d_{min}(P_i, P_j)$ assumiria sempre o valor de zero independentemente da deformação ocorrida no poliedro.

Assim e utilizando todas as variáveis acima apresentadas consegue definir com bastante rigor a substancia cortical nas imagens provenientes da ressonância

magnética possibilitando assim a extração desta para posteriormente efetuar o cálculo da sua espessura. (Kim, et al., 2005)

Como já foi referenciado anteriormente existem outras técnicas que possibilitam a medição da espessura cortical, entre a grande diversidade de técnicas aquelas que apresentam maior expressão são Coupled-surface, método do ponto mais próximo, Método da esfera fechada.

Coupled-surface - Esta técnica efetua a medição da espessura cortical como a distância Euclidiana entre os pares de pontos correspondentes na superfície interna e externa, todavia este cálculo apresenta muitas restrições.

Método do Ponto mais Próximo- Este método pretende calcular a distância mínima entre pontos de duas superfícies diferentes. Para isso o método calcula para cada ponto de uma das superfícies o ponto da outra superfície que se encontra mais próximo estabelecendo assim a distância mínima entre eles. Outra inferência deste método é a concepção de um histograma regional de espessura calculado através da medição do comprimento das linhas que unem a superfície interna e externa da SB. O valor da mediana do histograma é então definido como sendo o valor da Espessura Cortical.

Método da esfera fechada - Nesta técnica a espessura é estimada como sendo o diâmetro da maior esfera fechada presente na SB, a qual é centrada num ponto situado no eixo central. Uma mudança acentuada na espessura cortical pode originar um novo ramo e afetar a tipologia do esqueleto (Iman Aganj, Sapiro, Parikshak, Madsen, & Thompson, 2009) (He, Chen, & Evans, 2007).

Para uma melhor percepção de todos os métodos acima referidos, estes encontram-se representados na Ilustração 12.

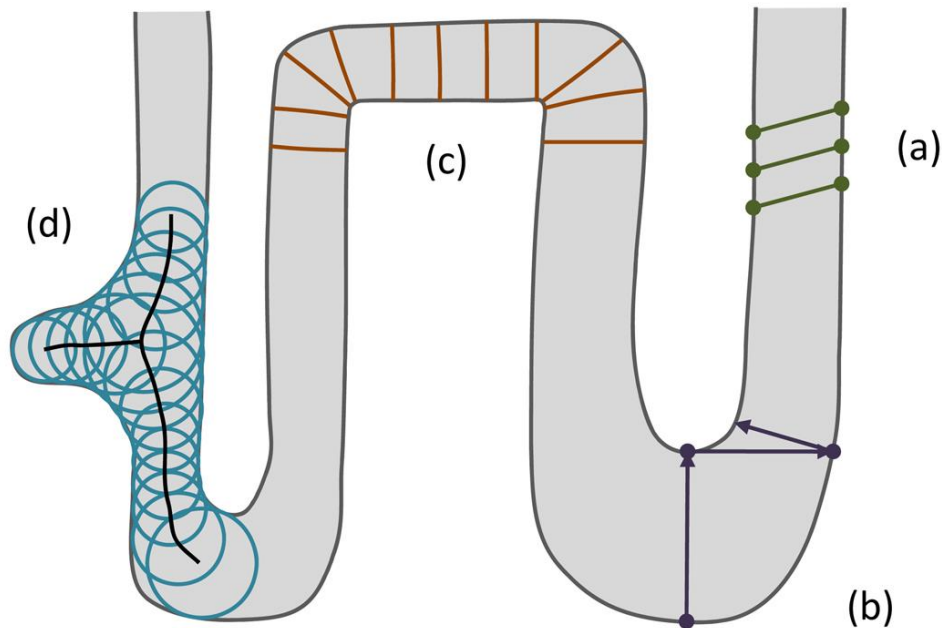


Ilustração 12 – Métodos mais comuns de medição da espessura cortical (a) Coupeltes-surface (b) Método do Ponto mais Próximo (c) Mapas Laplacianos (d) Método das esferas fechadas. Adaptado [(Iman Aganj, Sapiro, Parikshak, Madsen, & Thompson, 2009)]

Após a extração da estrutura cortical é necessário efetuar pequenos ajustes nos limites desta estrutura para isso efetuam-se uma série de deformações e de expansões da imagem através de uma malha de esféricos de forma a garantir que os limites entre a SB - SC e os limites entre SC- LCR estão totalmente corretos. Durante esta análise também se verifica a remoção de estruturas cerebrais que se tornam acessórias para a análise a efetuar, entre estas estruturas destacam-se o tronco cerebral e o cerebelo. Após este procedimento é efetuada uma linearização da imagem e uma transferência para um registo 2D, possibilitando assim a existência de um maior rigor na localização anatômica dos diferentes vértices e na análise da correspondência entre eles (Shiee, Bazin, Ozturk, Reich, Calabresi, & Pham, 2010).

Após concretização desta etapa torna-se possível efetuar a medição da distância entre os nós ligados tanto no espaço nativo como no espaço estereotáxico, esta medição efetua-se recorrendo à distância Euclidiana.

Equação 9

$$D_{ij} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2}$$

Onde (x_i, x_i, x_i) e $(x_i x_i x_i)$ representam as cordenadas estereotáxicas dos centroides para as regiões i e j. (He, Chen, & Evans, 2007)

Após se ter realizado a medição da espessura cortical torna-se importante garantir uma grande sensibilidade nas análises estáticas posteriormente realizadas. Para isso é necessário proceder-se à suavização da superfície que usualmente utiliza um filtro gaussiano com um Full Width Half Maximum (FWHM) baseado na superfície de alisamento (Shiee, Bazin, Ozturk, Reich, Calabresi, & Pham, 2010) .

Importa também referir que o modelo de suavização é aplicado individualmente a cada vértice pertencente ao polígono é só utilizado quando a análise a efetuar recai sobre o estudo de mapas cerebrais como acontece na aplicação Qdec (Shiee, Bazin, Ozturk, Reich, Calabresi, & Pham, 2010).

Por fim e forma a simplificar análise estatística é utilizado o General Linear Model (GLM), este modelo é conseguido segundo a expressão que se encontra seguidamente :

Equação 10

$$Y(t) = X\beta(t) + \varepsilon(t),$$

Onde $Y(t)$ representa a medida da espessura cortical, X demonstra a matriz de variáveis explanatórias β representa o estimado para cada uma das variáveis explanatórias e $\varepsilon(t)$ é o valor do erro normalmente distribuído.

A capacidade de inferir um significado partindo do declive de regressão é um dos pontos fortes da análise da espessura cortical. Inicialmente era utilizada thresholding do campo aleatório para se efetuar a correção dos dados provenientes da suavização, todavia e apesar do elevado grau de confiança que esta operação transmitia a sua implementação é extremamente complexa devido ao espaço não isotrópico das imagens. Assim a solução encontrada e atualmente utilizada é estimar o FWHM efetivo ao longo da extremidade de cada vértice de forma a deforma-los no sentido do campo elástico (Lerch & Evans, 2005).

Os métodos atuais utilizados para realizar medições da espessura cortical utilizando a ressonância magnética podem ser categorizados em métodos de superfície de base, de vóxel ou uma combinação os dois.

3.1.3 Método de superfície de base

Este método envolve a geração de um ou dois modelos de superfície cuja deslocação ao longo da imagem é determinada pela geometria do cérebro em estudo de forma a encaixar com bastante rigor os modelos de estruturas nas superfícies de substâncias cinzentas ou brancas. A espessura do córtex é então definida em pontos ou vértices da superfície, e é dada pela distância entre os dois modelos de superfície.

Outra abordagem associada a esta técnica consiste na extração da superfície que se encontra entre a substância branca e cinzenta, seguidamente são determinados os valores da espessura por cálculos volumétricos da distância normal dos vóxeis à superfície do córtex (Hutton, De Vita, Ashburner, Deichmann, & Turn, 2008).

3.1.4 Método baseado em Vóxel

As medições da espessura do córtex cerebral baseada em vóxel não requerem a construção de uma modelo de superfície tridimensional. Os limites entre a SB E SC são definidos com base na informação oriunda do vóxel, sendo a espessura cortical calculada em cada ponto volumétrico e baseia-se no comprimento da trajetória de um limite para outro.

Os mapas de espessura cortical baseados em vóxeis (VBCT) é uma técnica que permite gerar mapas de ressonância magnética anatômica, esta técnica resulta em mapas onde a cada vóxel localizado sobre a massa cinzenta é atribuído o valor da espessura. Esta técnica também permite que imagens diferentes e sujeitos diferentes possam ser transferidos para um espaço padronizado utilizando procedimentos de normalização lineares e não lineares.

Os mapas VBCT apresentam-se particularmente vantajosos para a análise das condições que estão associadas à atrofia cortical, tais como as demências. Em suma a medição da espessura do córtex cerebral tem atenção a SC a SB e o LRC, estabelecendo-se mapas de probabilidades resultantes das imagens segmentadas

provenientes da ressonância magnética. A SB é então extraída através do recurso a operadores morfológicos, que mantêm a integridade topológicas dos diversos sulcos existentes (Hutton, De Vita, Ashburner, Deichmann, & Turn, 2008).

3.1.5 Software

Atualmente são muitos os software que permitem a análise da espessura cortical, alguns assumem um carácter livres outros já são software pagos, todavia estes apresentam sempre como base de funcionamento os métodos dos mapas Laplaciano e a distância Euclidiana. Entre a elevada oferta existente no mercado aqueles que aparecem mais referenciados na bibliografia analisada são o Freesurfer, BrainVoyager QX e SPM.

3.1.6 Aplicações Clínicas

Também se verifica uma enorme diversidade das patologias diagnosticadas recorrendo à análise da espessura cortical entre as quais se destacam o Alzheimer, Esquizofrenia, Epilepsia, deteção das correlações cognitivas e doença de Huntington's.

A doença de Alzheimer é a que mais tem sido escrutina, sobre esta patologia sabe-se que se verifica uma distribuição heterógena das atrofia cerebrais. Recorrendo à técnica da espessura cortical tenta-se perceber quais as regiões cerebrais onde a espessura apresenta um declínio em doentes com esta patologia, segundo os estudos efetuados por vários autores as regiões mais afetadas são as regiões temporal, orbitalfrontal e parietal. (Lerch, Pruessner, Hampel , Teipel , & Evans , 2005) (Querbes, et al., 2009).

3.2

Voxel-Based Morphometry

O estudo do vóxel está sempre intimamente relacionado com a análise macroscópica do cérebro de forma a determinar alterações na neuroanatomia do indivíduo através de técnicas baseadas na deformação morfológica (DBM - deformation-based morphometry)

O estudo efetuado através da VBM apresenta uma importante característica uma vez que demonstram uma grande sensibilidade para as localizações em pequena escala e consegue fazer uma rigorosa diferenciação entre a SB e SC que compõem as estruturas cerebrais. Outra importante característica da VBM é os seus custos computacionais. Esta ao contrário das típicas análises efetuadas através de técnicas DBM que exigem elevados custos computacionais, apresentam custos muito mais reduzidos pois apresentam campos de deformação de baixa frequência, efetuando assim uma abordagem mais simples e pragmática. A Ilustração 13 representa um esquema dos passos efetuados para a realização da VBM.

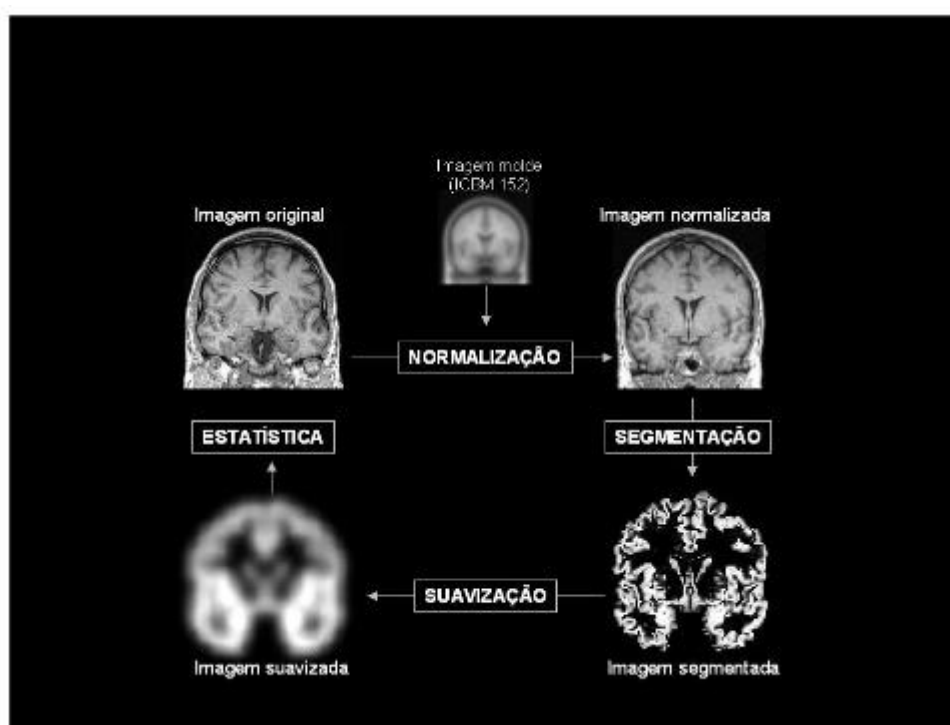


Ilustração 13- Processos realizados na VBM (CUNHA, 2010)

3.2.1 Método

O primórdio objetivo da volumetria é a identificação das diferenças locais na composição do tecido cerebral. Isto é conseguido através de normalizações espaciais de todas as imagens estruturais para um espaço estereotáxico, a segmentação das imagens normalizadas diferenciando a SB da SC, suavização das imagens obtidas e por fim análise estatística de forma a identificar as diferenças entre as áreas estudadas. Obtém-se assim um mapa paramétrico estatístico (SPM- statistical parametric Map), que apresentam as regiões onde a SC ou SB apresentam alterações em relação aos

volumes padronizados. A VBM também se apresenta de predominante importância no estudo da concentração de SC, percebendo assim se esta substância regista diferenças significativas comparativamente com valores padronizados (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications*, 2005) .

3.2.2 Normalização Espacial

Para se proceder à normalização espacial deve-se efetuar o registo individual das imagens provenientes da Ressonância Magnética para imagens de um mesmo modelo.

Todavia a normalização espacial não apresenta como objetivo principal tentar combinar exatamente todos recursos cerebrais, mas sim corrigir as diferenças cerebrais na forma global. Esta característica deve-se fundamentalmente ao facto da VBM tentar detetar diferenças locais na concentração e no volume da SB e SC, existindo uma pequena negligência na análise das diferenças globais. Se este tipo de análise fosse exata, constrangeria a que todas as imagens segmentadas fossem idênticas não se verificando diferenças significativas na escala local o que condicionava em muito a análise a realizar. (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications*, 2005)

Durante a normalização espacial pode ser utilizado um método iterativo personalizado a cada indivíduo que permite o aperfeiçoamento dos parâmetros necessários para a deformação de cada sujeito para um espaço comum. Para cada participante são calculados os campos de fluxo que descrevem as alterações da SC em cada imagem do espaço nativo, que seguidamente são aplicadas na SC de cada participante (Peelle, Cusack, & Henson , 2012) .

O processo iterativo mencionado anteriormente é conseguido da seguinte forma: numa fase inicial ainda quando a imagem oriunda da ressonância magnética se encontra no seu espaço nativo são segmentadas, obtendo-se assim imagens diferenciadas de SB e SC. Isto é conseguido através da combinação de mapas de probabilidade à priori ou então através da utilização dos “Bayesian priors”, que estabelecem uma codificação do conhecimento da distribuição espacial dos diferentes tecidos em indivíduos normais, com uma mistura da análise de cluster que identifica a distribuição espacial das intensidades dos vóxeis, em cada tipo de tecido

individualmente. A segmentação também apresenta uma imagem onde se verifica uma correção da intensidade das imagens não uniformizada, esta característica prende-se com o facto de existirem suaves variações na intensidade causadas por diferentes posições das estruturas cranianas dentro do equipamento de ressonância magnética. Após a realização da segmentação pode ser realizado uma binarização da imagem resultante agrupando pelo tipo de tecido. Os métodos de classificação dos tecidos produz a imagem assente num modelo probabilístico em que determinados vóxeis pertencem a um tecido em particular, este processo resulta de um modelo que apresenta à priori a probabilidade dos vóxeis pertencer a cada um dos tecidos, estas probabilidades variam entre zero e um. A binarização envolvida atribuía a cada vóxel a sua classe de tecido mais provável (Wirjadi, 2007) (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications*, 2005). As imagens obtidas sofrem uma posterior normalização espacial obtendo-se assim os parâmetros de normalização otimizados. Após esta obtenção os parâmetros são aplicados às imagens originais de todo o cérebro no espaço nativo antes da realização de uma nova segmentação, este processo apresenta uma enorme vantagem em relação ao processo convencional uma vez que reduz em muito os erros de interpretação (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications*, 2005).

3.2.3 Segmentação

A segmentação apresenta-se como uma indispensável ferramenta para se realizar uma análise correta das imagens provenientes da ressonância magnética, por este motivos os algoritmos de segmentação têm que ser precisos e com baixa probabilidade de erro. A segmentação apresenta assim como principal objetivo a separação das imagens em regiões com propriedades homogêneas, como a textura, brilho, tons de cinza, etc.

Atualmente não se conhece nenhuma técnica que apresente resultados satisfatórios para todas as situações e para todos os estudos passíveis de ser executados. Assim a realização de uma segmentação automática de imagens de origem médica apresenta-se como sendo uma tarefa difícil, considerada mesmo por alguns autores como impossível, uma vez que este tipo de imagens não possuem um carácter linear. Outra condicionante para segmentação automática é o facto de o algoritmo de segmentação

apresentar uma íntima relação com o efeito de volume parcial, esta situação verifica-se quando um vóxel abrange mais do que um tipo de tecido e o equipamento de ressonância magnética não apresenta resolução suficiente para reduzir ainda mais o tamanho do píxel. Esta situação provoca o surgimento numa curva de limite entre os dois tecidos que servia para dividir os dois tecidos contudo esta só provoca erros de classificação.

Outro conceito importante quando se fala em segmentação e por consequência em volumetria é sem dúvida a chamada heterogeneidade de intensidade que ocorre quando as intensidades de um dado artefacto não se apresentam constantes ao longo do domínio espacial da imagem. Por todos estes motivos é que a segmentação de imagens médicas continua a demonstrar-se um problema extremamente complexo e desafiador para os investigadores e analistas.

Entre todas as técnicas de segmentações conhecidas até ao momento podem ser classificadas e agrupadas em dois grandes categorias:

- Técnicas de segmentação que apresentam como principal objetivo satisfazer um critério de homogeneidade de cada região segmentada
- Técnicas de segmentação que apresentam como principal objetivo a identificação dos bordos que delimitam regiões que apresentam características diferentes. (Khalifa, Youssif, & Youssry, 2012)

A Ilustração 14 demonstra a segmentação que a VBM efetua a cada um dos tecidos cerebrais

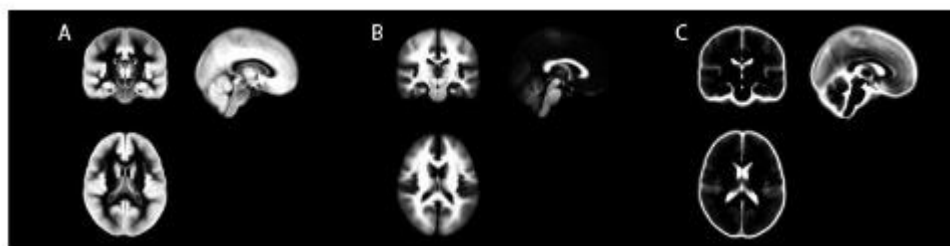


Ilustração 14- Imagens de RM obtidas depois da segmentação A) SC B) SB C) LCR (Ashburner & Friston, 2000)

3.2.3.1 Principais técnicas de segmentação

Existem inúmeras técnicas de segmentação, apresentando estas técnicas diferentes tipos de procedimentos. Durante esta secção serão demonstradas as principais técnicas de segmentação, sendo a análise efetuada num sentido mais lato.

3.2.3.1.1 Thresholding

A imagem médica obtida é dividida em grupos de píxeis que apresentem valores de intensidades inferiores ao limite estabelecido pelo analista e em grupos de píxeis que apresentem valores de intensidade superiores aos valores fixados. As técnicas de limitação são de utilização intuitiva e apresentam uma computação simples e rápida. Todavia estas técnicas apresentam como principal limitação a falta de sensibilidade na deteção de estruturas ou na conectividade dos píxeis pertencentes ao modelo, este algoritmos também não é utilizado de forma imediata necessitando de um pré-processamento devido a este ser muito sensível ao ruído (Rogowska, 2009).

O limite sobre o qual a divisão das estruturas é efetuada pode ser conseguido através de recursos a várias técnicas sendo destacadas Thresholding global, Algoritmo de Otsu ; Método ISODATA; Thresholding Local e Método Niblack (Wirjadi, 2007) (Ashburner & Friston, 2000).

3.2.3.1.2 Técnicas Baseadas na Região

Estas técnicas apresentam como principal objetivo a divisão das imagens de acordo com as propriedades comuns que a imagem apresenta. As propriedades consideradas podem ser valores de intensidade, um padrão, gradiente de textura, cor, brilho, propriedades geométricas e propriedades de homogeneidade, sendo a base de escolhas destas o critério da similaridade. Todavia estas técnicas de segmentação não são muito utilizadas no estudo da ressonância magnética devido à sua grande dificuldade em detetar as regiões de separação dos diferentes constituintes cerebrais (Khalifa, Youssif, & Youssry, 2012).

3.2.3.1.3 Segmentação baseada nos limites

Este tipo de segmentação apresenta como princípio de funcionamento a aplicação de um operador que determina os limites das estruturas baseado no gradiente. Este tipo de segmentação apresenta duas etapas principais: detecção do limite e limite de ligação. Atualmente verifica-se a existência de inúmeros métodos de detecção de limites, todavia a sua principal desvantagem é o facto de este estar muito dependente do nível de ruído que a imagem apresenta. Além desta limitação ainda não foi demonstrado nenhum algoritmo que apresente com muita precisão os limites de uma região (Khalifa, Youssif, & Youssry, 2012).

3.2.3.1.4 Clustering

Esta técnica de segmentação efetua a classificação dos píxeis em classes, sem obter conhecimento ou informações prévias das áreas em estudo. Pode encontrar píxeis que não correspondam a nenhuma classe designando-os por píxeis isolados. O agrupamento por classes é efetuado através do estudo das propriedades dos píxeis, onde píxeis com propriedades semelhantes são agrupados e classificados.

Os algoritmos de cluster mais utilizados são o K-means, Fuzzy C Mean, e o algoritmo de maximização expectável (Khalifa, Youssif, & Youssry, 2012).

3.2.3.1.5 Algoritmos Híbridos

3.2.3.1.5.1 Algoritmo Híbrido semiautomático

Este algoritmo está dependente da utilização do ANN para efetuar a extração das características da imagem para posteriormente efetuar a segmentação, necessita que o operador defina a textura celular primitiva. O resultado obtido está intimamente relacionado com o valor da textura fornecida pelo operador (Khalifa, Youssif, & Youssry, 2012).

3.2.3.1.5.2 Algoritmo Híbrido automático

É composto por três etapas principais: Remoção do fundo através da utilização do histograma de intensidades, remoção de pequenas ligações entre o tecido cerebral e os tecidos circundantes e a aplicação de um algoritmo de contorno ativo para delimitar com precisão os contornos cerebrais. Este algoritmo é afetado pelos efeitos dos volumes parciais principalmente quando são analisadas fatias muito grossas e pelo tamanho da máscara cerebral utilizada (Khalifa, Youssif, & Youssry, 2012).

3.2.4 Suavização

As imagens de SB e SC segmentadas são posteriormente suavizadas por convolução com um filtro gaussiano. Teoricamente o tamanho que os graus de alisamento devem apresentar é comparável ao tamanho das diferenças regionais que são esperadas entre os diferentes grupos cerebrais, mas usualmente utiliza-se os 12mm FWHM.

A realização da suavização das imagens prende-se fundamentalmente com a análise em três parâmetros. Primeiro a suavização garante que todo o vóxel apresenta a quantidade média de substância do vóxel, a segunda razão é porque a suavização dispõe os dados de uma forma correta através do teorema do limite central, o que provoca um aumento na validade dos estudos estatísticos e paramétricos, a terceira suavização ocorre para ajudar a compensar as exatidões provenientes da normalização. A suavização tem por principal efeito reduzir o número de comparações estatísticas eficaz, todavia também reduz a precisão da localização.

Estudos recentes demonstram que a suavização apresenta grande importância para a remoção de falso-positivos diminuindo também o tempo de processamento das imagens e de análise das mesmas (Scarpazza, Sartori, De Simone , & Mechelli , 2013) (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005) (Giuliania, Calhouna, Pearlsona, Francis, & Buchanand, 2005). A Ilustração 15 representa o processo de suavização de uma RM.

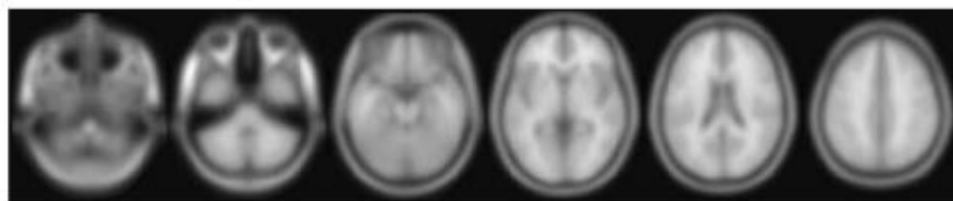


Ilustração 15- Exemplo de sequências axiais de Imagem RM suavizadas (CUNHA, 2010)

3.2.5 Análise Estatística

Após se ter realizado o pré-processamento das imagens é necessário realizar uma análise estatística baseada no estudo estatístico dos vóxeis. Esta análise baseia-se fundamentalmente no General Linear Model (GLM), obtendo-se uma estrutura flexível para a realização de uma grande diversidade de testes estatísticos como a comparação de grupos e estabelecer correlações entre as diferentes covariáveis. Os procedimentos padrão paramétricos são válidos desde que os produtos destes, após a aplicação do modelo apresentem uma distribuição normal.

Os resultados destes procedimentos paramétricos são representados sob a forma de mapas estatísticos paramétricos. Estes mapas são constituídos por vários testes estatísticos aplicados a cada vóxel, tornando-se assim necessário efetuar correções para comparações múltiplas, para assim assegurar a correta significância dos resultados.

As correções utilizando o método de Bonferroni para múltiplas comparações independentes não é viável para a execução deste exame uma vez que foi realizado uma posterior suavização e alta correlação dos vóxeis contidos quer na SB quer na SC. Assim para se obterem resultados significativos é utilizada a Teoria Gaussiana dos Campos Aleatórios (Ashburner & Friston, 2000).

3.2.6 Otimização do Pré-Processamento

Algumas das diferenças estruturais, não se encontram relacionadas diretamente com o volume das SC ou SB, podendo ser interpretadas como diferenças volumétricas resultantes da normalização, uma vez que a normalização não possui a capacidade de distinguir entre o ventrículo e os tecidos circundantes. Este processo apresenta como

principal consequência uma avaliação incorreta do volume da SC. Uma forma de se minimizar esta potencial fonte de erro é efetuar-se a normalização tendo por base os segmentos de volume da substância branca e cinzenta ao invés de se utilizar as imagens oriundas de todo o cérebro. Uma vez que dados que são analisados estatisticamente corresponderem à substância cinzenta ou branca e a análise sobre estas duas substâncias é efetuada separadamente então as diferenças significativas que possam surgir são originadas nas substâncias que podem ser diferenciadas devido à sua análise em separado.

A presente resolução demonstra-se muito eficaz mas apresenta um entrave bastante importante pois a segmentação teria que ser realizada em imagens no espaço nativo. Todavia e como já foi referido anteriormente é necessário recorrer mapas bayesianos prévios, para estabelecer uma relação à priori da distribuição espacial e localização dos diferentes tecidos em indivíduos normais, esta técnica é realizada no espaço estereotático que não corresponde ao espaço nativo das imagens

(Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

3.2.7 Diferenças entre o Volume e a Concentração

Após se ter realizado o pré-processamento é necessário compensar o efeito da normalização espacial. No caso da utilização da VBM, esta permite efetuar, comparações na concentração relativa de SC e SB das imagens após a normalização espacial. Todavia existem casos em que o objetivo de estudo é identificar diferenças volumétricas em tecidos particulares, para isso torna-se então necessário adquirir um conhecimento prévio sobre os volumes normais e também é necessário garantir que a informação absoluta sobre os volumes é garantida e não perdida durante a normalização. Estes modelos apresentam também um sistema de modelação incorporado que compensa os possíveis efeitos da normalização espacial. Este passo envolve multiplicar os volumes da SC pelo seu volume relativo antes e depois na normalização espacial, garantindo assim que a quantidade SC se matem a mesma antes e depois da normalização.

Em suma a realização da multiplicação da normalização da SC pelo seu volume relativo antes e depois da deformação apresenta implicações importantes para a

interpretação das imagens obtidas (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

3.2.8 Limitações

Apesar de todos os esforços efetuados, os estudos utilizando o VBM ainda apresentam certas limitações. Algumas destas limitações estão associadas ao processo de aquisição e por isso todos os exames agregados a uma investigação devem ser efetuados usando o mesmo equipamento, com parâmetros de aquisição idênticos, uma vez que diferenças significativas nas imagens obtidas se podem dever a mudanças de equipamento ou na sequência da RM. Outras causas destas limitações prendem-se com dificuldades na normalização espacial de cérebro atípicos, na robustez do padrão de testes paramétricos e na interpretação de resultados.

Uma das objeções que a VBM apresenta, são os padrões específicos de anatomia anormal que podem resultar em registos incorretos. O resultado da VBM demonstra-se sensíveis a diferenças sistemáticas que ocorrem devido a erros associados à etapa de normalização espacial. Outra situação a ser atendida é o movimento dos grupos experimentais durante a aquisição dos exames o que pode provocar o surgimento de artefactos. Estes artefactos podem influenciar a segmentação produzindo diferenças de classificação sistemáticos. A Ilustração 16 apresenta um caso que é inviável o estudo da VBM (Bookstein , 2001).

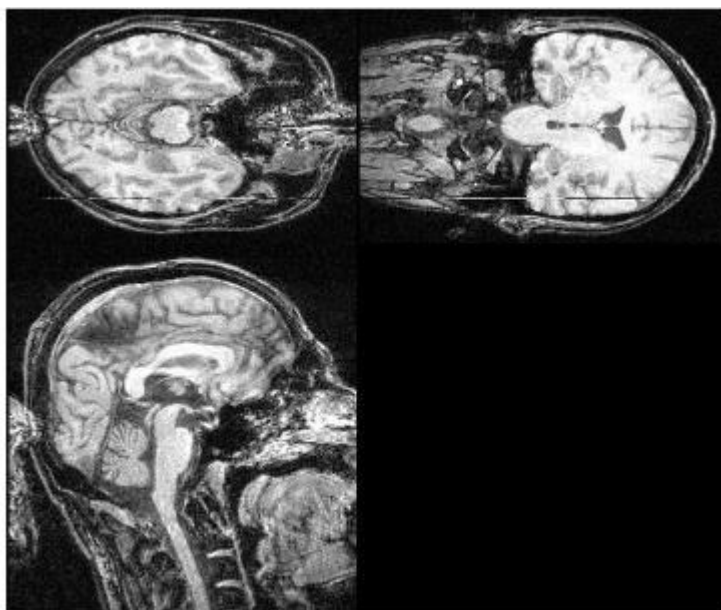


Ilustração 16 Imagem demonstra uma imagem nativa de RM que apresenta muito ruído e artefactos. (CUNHA, 2010)

O estudo de cérebros que incorporam patologias severas, pode apresentar-se como uma dificuldade durante a normalização espacial e a segmentação devido às características atípicas que os cérebros nestas condições apresentam.

Um exemplo desta situação são cérebros que apresentam características que não estão presentes na imagem padrão, o que impossibilita a correspondência exata entre as duas imagens. Os efeitos desta incompatibilidade podem propagar-se a outras regiões cerebrais devido ao efeito de suavização inerente aos campos de deformação. Outra situação limitadora é o facto da segmentação apenas abarcar SC,SB LCR, o que a inibe de modelar tecidos atípicos associados a patologias como tumores (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

A VBM apresenta um método de deformação simples, que apenas efetua o registo de imagens globais do cérebro. Todavia uma das principais desvantagens da utilização de métodos que efetuam o registo pouco preciso de imagens, é a dificuldade em localizar de forma precisa todas as diferenças volumétricas regionais

(Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005).

Os procedimentos paramétricos padrão, usualmente utilizados na VBM só apresentam validade, se os resíduos forem normalmente distribuídos após serem realizados ajustes no modelo. Quando os resíduos não se apresentam normalmente distribuídos as inferências retiradas da VBM apresentam-se inválidas, uma vez que surgem muitos falsos positivos durante a suavização. Assim modelos desequilibrados apresentam-se como sendo pouco robustos. Uma forma de contornar esta dificuldade é a utilização de métodos não paramétricos que não necessitam de conter resíduos normalmente distribuídos (Salmond, Ashburner, Vargha-Khadem, Connelly, Gadian, & Friston, 2002).

Vários autores classificam a VBM como uma abordagem preconceituosa perante as alterações ocorridas em todo o cérebro associados a um mesmo fenómeno, uma vez que esta técnica apenas focaliza as alterações regionais. Todavia existem alterações patológicas, que se expressão anatomicamente, de forma espacial e subtil, não sendo detetadas aquando da análise regional.

A caracterização destas dependências inter-regionais requerem uma abordagem multivariada. A VBM não apresenta funcionalidade para a caracterização total destas patologias, sendo a sua classificação efetuada por análises volumétricas multivariadas desenvolvidas para caracterizar fenómenos altamente distribuídos e não lineares (Friston & Ashburner , 2004) (Davatzikos , 2004) (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications*, 2005) .

A natureza das transformações de SC e SB identificadas quando se efetuam análises de VBM, é ainda é pouco compreendida, sendo os indivíduos normais aqueles onde as mudanças são mais incompreendidas. Em estudos sobre a doença de Alzheimers e outras doenças degenerativas, acredita-se que as alterações da SC e SB observadas no VBM estão intimamente relacionada com a perda neuronal. Todavia a interpretação das alterações SC e SB torna-se problemática quando mudanças subtis nas estruturas do cérebro estão associadas com disfunções neurológicas e psiquiátricas. (Richardson, Friston, Sisodiya , & Koepp, 1999). A Ilustração 17 demonstra a influência das condições do neuro córtex apresenta na medição da SC.



Ilustração 17- Condições que o neuro córtex pode aparecer e que influenciam a medição da espessura da SC. Imagem da esquerda (córtex normal) imagem do centro (córtex com um numero anormal de invaginações) e imagem da direita (córtex com anormal volume). Adaptado de (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, 2005)

3.2.9 Aplicações Clínicas

Nos últimos anos tem-se demonstrando um enorme aumento na caracterização de diferenças estruturais do cérebro em análises de VBM, sendo já possível caracterizar doenças como a esquizofrenia, desenvolvimento de distúrbios congênitos, autismo, síndrome de Kallman, síndrome de Klinefelter, distúrbios bipolares, cefaleia, epilepsia do lobo temporal, paralisia supranuclear, síndrome de Down, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer entre outras.

Originalmente o VBM foi concebido para identificar pequenas mudanças neuroanatômicas. Todavia o uso desta técnica na análise de cérebros altamente distorcidos tem sido um importante desafio, condicionado em grande parte pelas grandes dificuldades verificadas aquando da normalização espacial da SC.

3.3

Volumetria

O estudo das estruturas cerebrais tendo por base as análises volumétricas tem assumido uma crescente importância, uma vez que estas técnicas se demonstram como fortes auxiliares na elaboração de diagnósticos e identificação de progressão de patologias. Tem sido demonstrado por diversos autores que a atrofia das estruturas de

memória presentes no Lobo Temporal Medial (MTL- Medial Temporal Lobe), onde as alterações provocadas pela doença de Alzheimer são primordialmente detetadas, podem ser identificadas utilizando técnicas volumétricas. Tem sido reivindicado e amplamente apoiado por vários investigadores, que a análise volumétrica da atrofia das estruturas de MTL pode ser efetuada para detetar e prever o declínio cognitivo leve (MCI- Mild Cognitive Impairment) (Uotani , Sugimori, & Kobayashi , 2006) (Tapiola, et al., 2008) (Du , et al., 2007).

A maioria dos estudos volumétricos realizados até então estão muito centrados no estudo do hipocampo e da amígdala estando muitas vezes associados à doença da Alzheimer fazendo a correspondência entre o cérebro de um doente com um paciente normal, todavia ainda existe um grande défice de estudos volumétricos em patologias como a depressão, demências com corpos de Lewy ou demências vasculares. Vários autores também demonstram que as segmentações manuais e automáticas ainda assumem uma precisão muito equitativa (Uotani , Sugimori, & Kobayashi , 2006) (Tapiola, et al., 2008) (Du , et al., 2007).

De forma a se conseguir a obtenção de medições volumétricas é necessário realizar a segmentação regional sobre as imagens provenientes da RM. A segmentação da imagem demonstra-se como uma tarefa árdua e difícil uma vez que se verifica uma limitada definição dos limites regionais por parte das ressonâncias magnéticas atuais, tais como diferenciação das estruturas corticais, hipocampo, amígdala, tálamo, onde a intensidade do sinal por si só não se demonstra suficiente para diferenciar as estruturas de SC presentes no córtex (Uotani , Sugimori, & Kobayashi , 2006) (Tapiola, et al., 2008) (Du , et al., 2007).

3.3.1 Pré- Processamento

Para se conseguir efetuar uma eficiente segmentação das imagens adquiridas é necessário realizar algumas operações antecedentes a estas como a extração do crânio e a aplicação de uma máscara.

Para se efetuar a extração do crânio são utilizados alguns algoritmos de extração que apesar de apresentarem inúmeras vantagens para o processamento das imagens provenientes da RM, estes ainda demonstram alguns problemas. Os métodos utilizados atualmente estão assentes em modelos de contorno ativo sendo o algoritmo

de convolução do campo vetorial (VFC - vector field convolution) muito utilizado para efetuar estas operações. O principal problema com que estes métodos se deparam são as existências de regiões não cerebrais que apresentam grande concordância de características com as regiões cerebrais o que por vezes pode ludibriar o método e este incluir estas regiões no interior do contorno o que provoca uma extração craniana deficitária e pouco eficiente, dificultando assim as posteriores análises realizadas. Uma forma de combater os pequenos problemas associados à extração craniana, passa por utilizar uma máscara sobre as diferentes fatias de RM (Tanooria, Azimifar , Shakibafar , & Katebi , 2011) .

3.3.1.1 Máscara

A utilização de máscaras apresenta como principal objetivo a redução da imagem, de forma a garantir que os algoritmos de contorno são mais eficientes na extração dos componentes não cerebrais. Inicialmente deve ser aplicado um filtro de difusão anisotrópica à imagem real de forma a realizar uma suavização desta, especialmente nas áreas cerebrais, este passo é muito importante para conseguir diferenciar as zonas não cerebrais que apresentam características semelhantes às cerebrais. Assim após a aplicação do filtro acima referido estão reunidas as condições ideais para a aplicação de algoritmo de contorno. A imagem realça o contorno do cérebro utilizado uma imagem binária, sendo esta conseguida através da aplicação do algoritmo de thresholding de Otsu. Este método tem por base a análise da distribuição dos valores de cinzentos pertencentes na imagem através da análise do histograma oriundo desta imagem, escolhendo assim o mínimo entre os dois picos como um threshold. Otsu's, este método é amplamente utilizado e tem-se assumido como uma ferramenta robusta para a determinação de um limite.

Após a aplicação do algoritmo de Otsu e depois da imagem binária ser gerada, os limites entre as regiões cerebrais e não cerebrais encontram-se definidos. Apesar dos excelentes resultados adquiridos, a aplicação do algoritmo de contorno ainda se depara com alguns problemas sendo os mais significativos a descontinuidade das regiões, e a remoção indevida de partes de LCR. Este perigo de remoção está associado ao facto do valor de cinzento dos píxeis de LCR ser extremamente semelhante à intensidade do fundo, o que por vezes proporciona remoção indesejáveis

de estruturas cerebrais. O presente problema apresenta-se demonstrado na Ilustração 18.

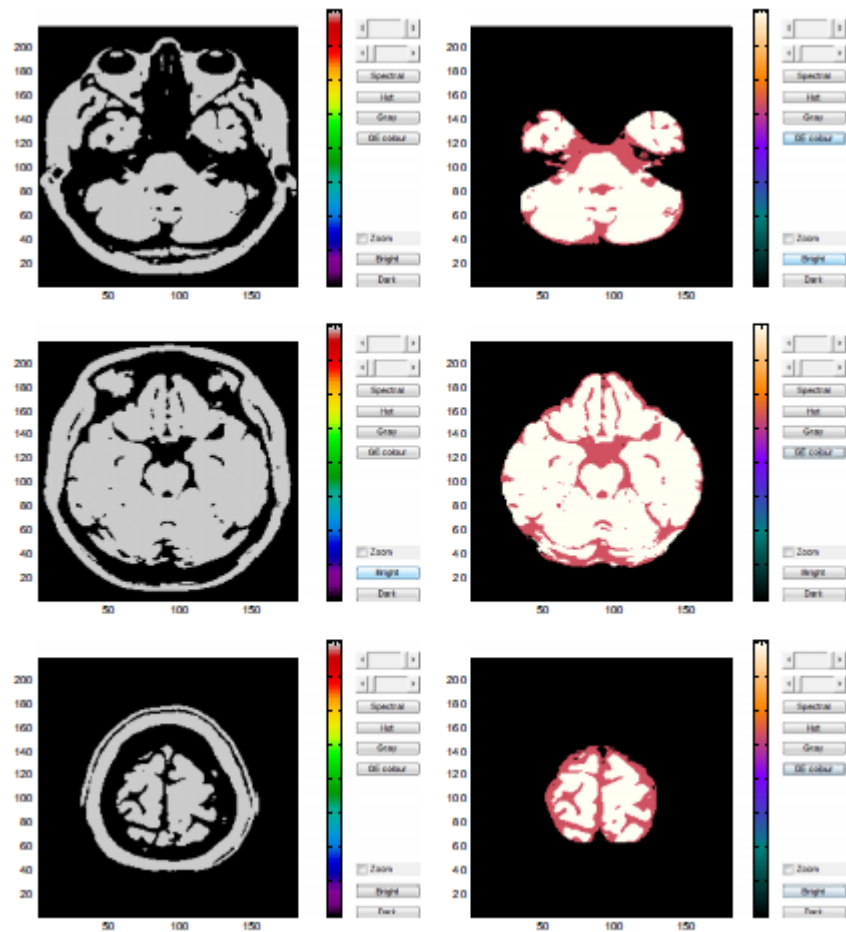


Ilustração 18- Representação das discontinuidades e da remoção do LCR em diferentes imagens provenientes da RM. Do lado direito são apresentadas imagens binárias conseguidas na imagem da direita já foi retirado a parte craniana sendo o cérebro apresentado a cor branca e o LCR numa tonalidade mais escura. Adaptado (Tanoori B. , Azimifar , Shakibafar, & Katebi , 2011)

Assim estes erros comprometem em muito os resultados das análises a efetuar. De forma a remover as discontinuidades presentes nas imagens cerebrais e completar as estruturas às quais foram retiradas indevidamente partes de LCR, utiliza-se uma imagem complementar que é definida a partir da imagem binária da seguinte forma:

Equação 11

$$complimentary = Otsu(I * (1 - binary))$$

Onde I representa a imagem original. Após se efetuar a binarização da imagem, é necessário determinar a máscara a aplicar, esta é determinada realizando as seguintes etapas:

1. Remoção de pequenas regiões, como pontos que aparecem na imagem devido a aplicação do algoritmo de Otsu, através da aplicação de operadores morfológicos.
2. Multiplicação da imagem binária e complementar por duas constantes diferentes. Estas duas constantes são determinadas considerando a imagem binária como imagem principal, isto é, a imagem que contém a maioria das partes do cérebro e a imagem complementar como imagem que apresenta a maioria dos limites cerebrais.
3. Adicionar as duas imagens conseguidas anteriormente.

Equação 12

$$mask = binary * C_1 + complementary * C_2$$

Assim obtém-se duas imagens uma imagem homogênea, que não apresenta qualquer arestas nem pequenas regiões mas apresenta os limites pouco definidos e uma máscara com limites cerebrais bem definidos. Para que seja possível retirar a maior eficiência dos algoritmos de contorno a imagem homogênea e a máscara devem ser combinadas, uma vez que permitem a extração correta das estruturas não cerebrais (Hui-Fuang , 2006) (Tanooria, Azimifar , Shakibafar , & Katebi , 2011).

3.3.2 Segmentação

Tem-se realizado várias tentativas para melhorar a metodologia de segmentação da RM cerebral. O método mais simples é realizar uma segmentação manual corte a corte. Este método tem sido amplamente utilizado para o estudo volumétrico do hipocampo e da amígdala, todavia esta abordagem está intimamente dependente do operador e apresenta-se como um método muito demorado uma vez que é exigido ao operador um conhecimento especializado da neuroanatomia das estruturas a segmentar e uma alta confiabilidade no interoperador. Atualmente este método ainda

é utilizado como método padrão para a avaliação de métodos de segmentação. Os métodos de segmentação semiautomáticos reduzem em muito o trabalho manual uma vez que este só necessita que o operador forneça pontos de referência, seed-points ou caixas limitadoras para iniciar ou restringir um posterior processo automático de segmentação. Nos últimos anos têm-se reunido esforços de forma a se conseguir efetuar de forma totalmente automática a segmentação. Uma vez que para estudos de grande escala a segmentação manual não é um processo viável, porque os conhecimentos do operador têm que ser demasiados amplos e o tempo de segmentação é muito prolongado. A segmentação automática baseada em Atlas (Atlas-based Segmentation) é um método comumente usado demonstrando resultados bastante válidos e promissores nas análises volumétricas (Morey R.A., et al., 2009) (Tae , Kim, Lee , Nam, & Kim , 2008).

3.3.2.1 Atlas-based Segmentation

Para a utilização deste método é necessário a aquisição de um conhecimento prévio que esta presente num atlas anatómico estrutural criado por especialistas em neuroanatomia que efetuaram uma delimitação manual de todas as estruturas cerebrais. Seguidamente o mapa é deformado de forma a conseguir um ajuste perfeito entre este e as imagens a segmentar. Neste tipo de abordagens é necessário efetuar um registo espacial de forma a se conseguir obter informações sobre a magnitude e a direção necessárias para transformar os pontos do atlas anatómico coincidentes os pontos das imagens cerebrais a segmentar. Este método está intimamente relacionado com dois fatores: a forma como o atlas é criado e o algoritmo de registo utilizado para estimar os parâmetros de registo espaciais usados para deformar o atlas. Estes dois fatores podem determinar o sucesso ou o fracasso da segmentação (Tae , Kim, Lee , Nam, & Kim , 2008).

3.3.2.1.1 Atlas utilizados no método

Os atlas neuroanatómicos utilizados neste método são tipicamente conseguidos através de uma delineação manual no espaço padrão da região de interesse de uma imagem. Todavia se o sujeito a analisar não pertencer à população investigada, a precisão da segmentação apresenta-se muito reduzida. Uma solução possível para

ultrapassar está problemática é a utilização de múltiplos atlas ou de um atlas probabilístico que contém informação de inúmeros modelos.

Vários investigadores utilizaram diferentes métodos para conseguir múlti-atlas. Entre os diversos métodos utilizados atualmente dois apresentam resultados muito satisfatórios, o modelo que combina a intensidade do thresholding com a dilatação condicional proporciona uma medição do volume do hipocampo bastante exata, o modelo que utiliza uma família de conjuntos de modelos do cérebro para formar o atlas também se demonstra muito útil para medições volumétricas exatas. Neste último método para cada uma das regiões passíveis de análise, uma ferramenta de seleção contida no método seleciona automaticamente o modelo de cérebro que apresenta mais precisão de registo local com base em informações normalizadas da imagem a segmentar (Fischl, et al., 2002) (Tae , Kim, Lee , Nam, & Kim , 2008).

É consensual entre os diversos autores que a utilização de múltiplos atlas na segmentação é deveras muito mais eficaz que a utilização de um único atlas. Todavia esta situação necessita de um custo computacional adicional, uma vez que o método envolve o registo de vários atlas para cada uma das estruturas passíveis de serem segmentadas e um processo de etapas de seleção de atlas (Tae , Kim, Lee , Nam, & Kim , 2008) (Fischl, et al., 2002).

Como já foi acima referido uma alternativa à utilização dos múltiplos atlas é a utilização de atlas probabilísticos, formados a partir de um conjunto de imagens. Esta técnica pode ser utilizada para efetuar a segmentação dos tecidos e das estruturas cerebrais. A utilização desta ferramenta requer muito menos computação que as abordagens multi-atlas. No entanto porque esta está apenas associadas a um único registo os resultados obtidos são menos precisos que os registados a partir dos multi-atlas, todavia muito melhores que os conseguidos com a utilização de um único atlas (Tae , Kim, Lee , Nam, & Kim , 2008) (Fischl, et al., 2002).

3.3.2.1.2 Algoritmo de registo

Outro fator que pode influenciar o desempenho das abordagens anteriormente referidas é o algoritmo de registo utilizado para determinar os parâmetros de registo espacial, que serão utilizados para deformar as regiões do atlas em concordância com as imagens que se pretendem segmentar. Para se conseguir uma segmentação e

extração precisa usualmente é utilizado um algoritmo não linear de registo com um elevado número de graus de liberdade. O aumento dos graus de liberdade pressupõem uma maior flexibilidade do atlas em adaptar-se à imagem de destino, todavia esta situação também acarreta elevados custos computacionais e apresenta como fragilidade o resultado da otimização uma vez que este pode ficar retido num mínimo local que se encontra muito longe da solução ideal. Uma vez que as análises volumétricas são calculadas ao longo de toda a imagem, a segmentação baseada em atlas pode apresentar alguns erros que não se demostram de grande relevância para as análises a efetuar.

Tem sido efetuando um extraordinário trabalho sobre os algoritmos de registo. Atualmente existem vários métodos de registo publicados, estes algoritmos apresentam ligeiras diferenças que variam de software para software. Devido à grande utilização por parte dos autores analisados do Statistical Parametric Mapping (SPM) será seguidamente apresentada de forma muito simplificada o mecanismo através do qual este efetua a segmentação. O SPM apresenta duas etapas: 1- Efetuar variadas transformações numa função linear de forma a conseguir encontrar a melhor combinação de traduções globais, rotações e fatores de escala; 2- Utilizar uma função não linear com elevados graus de liberdade para determinar o campo de deformações a nível regional, onde a similaridade é conseguida através da diferença média quadráticas das intensidades.

Os atlas cerebrais individuais utilizando o SPM (IBASPM - Individual Brain Atlases using SPM), são responsáveis pela aplicação da função de registo da imagem dentro do SPM efetuando uma segmentação automática do cérebro em 116 estruturas designadas por estruturas de interesse (Carmichael, et al.) (Fischl, et al., 2002).

3.3.2.2 Support Vector Machine

Outra forma muito utilizada pelos analistas para efetuar a segmentação é o recurso a Support Vector Machines (SVM), podendo este método ser utilizado de duas formas diferentes. Na primeira configuração utilizam-se três classificadores de SVM : uma classifica a SB, outro efetua a separação da SC, e o último identifica o LCR. A segunda abordagem abarca cinco classes, três das quais são utilizadas para a identificação dos tecidos cerebrais, uma para classificar o fundo e a última para

sinalizar pequenos pontos que possam surgir e que não se pertençam a nenhuma das categorias anteriores. Em etapas anteriores o cérebro foi segmentado a partir das regiões não cerebrais, tendo sido removidas. A utilização dos classificadores SVM para efetuar a segmentação do cérebro em três tecidos principais apresenta-se como uma abordagem fácil com resultados bastantes satisfatórios (Wu, Lin, & Weng, 2004) (Campbel, Sturim, Reynolds, & Solomonoff, 2006).

3.3.2.2.1 Características ideais do SVM

Para se efetuar uma segmentação adequada é necessário uma seleção cuidada e eficiente dos diferentes constituintes do cérebro. Para isso devem ser consideradas as características ou conjunto de características que identifiquem perentoriamente os tecidos cerebrais de forma eficiente. Os três tecidos que constituem o cérebro não só apresentam diferenças de intensidade entre si, mas também demonstram diferenças desta no mesmo tecido em segmentos diferentes. Assim sendo torna-se impossível o reconhecimento das diferentes estruturas cerebrais utilizando como único recurso as diferenças de intensidade. Outra situação a ter em consideração é a existência de pequenos pontos ou regiões que não representam tecidos cerebrais mas que não foram removidos aquando da extração do crânio, originando situações em que píxeis não correspondentes a tecidos cerebrais apresentam uma intensidade muito similar com SB, SC ou LCR. Em suma a utilização da intensidade como única função base da segmentação em imagens provenientes da RM não se demonstra eficaz e eficiente.

Esta situação pode ser contornada de forma simples fazendo a agregação de dois conceitos, os conceitos utilizados são: efetuar o quadrado da intensidade partindo de uma gama mais ampla de intensidade e distância Euclidiana entre os píxeis (Wu, Lin, & Weng, 2004) (Campbel, Sturim, Reynolds, & Solomonoff, 2006) (Tanoori B. , Azimifar , Shakibafar, & Katebi , 2011).

Esta técnica torna-se eficaz uma vez que cada um dos tecidos cerebrais apresenta uma disposição espacialmente muito específica, por isso a sua localização nas imagens provenientes da RM também se torna localmente muito particulariza. Assim selecionando esta posição e agregando a intensidade como característica de segmentação demonstra resultados muito assertivos na compartimentalização do cérebro. Assim na maioria dos segmentos a SB encontra-se localizada na parte

interior do cérebro, enquanto que o LCR é predominante nos extremos do cérebro, associado esta característica com a distância Euclidiana e a taxa de intensidade consegue-se facilmente obter os classificadores de SVM (Wu, Lin, & Weng, 2004).

3.3.2.2.2 Teste do SVM

Como já foi anteriormente referido os Classificadores de SVM são formados partir de um conjunto de segmentos. Todavia o número de segmentos necessários para a obtenção destes não é constante, variando de indivíduo para indivíduo. Atualmente já existem guidelines que ajudam os utilizadores a descobrirem qual o número de segmentos ideal. Assim o procedimento tomado é o seguinte:

Seja N o número total de segmentos provenientes da RM.

- 1- Selecionar o primeiro segmento efetuar a extração do crânio através do stripping e retirar as características ideais;
- 2- Verificar a validade das inferências retiradas nos restantes segmentos;
- 3- Repetir os dois passos anteriores para todos os N segmentos. O segmento que apresentar o menor número de perdas de classificadores na validação dos restantes segmentos (passo 2) é selecionado como imagem de primeira formação;
- 4- Para os restantes $N-1$ segmentos, é executada uma nova sessão de treino definido pela adição de cada uma das imagens à primeira imagem. Os dois são usados para classificar os restantes $N-2$ segmentos. A agregação que demonstrar menos perdas de classificadores assume o papel de melhores imagens de teste;
- 5- Repetir todos os passos anteriores adicionando sucessivamente mais uma imagem à sessão de treino até obter um número de perda de classificadores abaixo do valor de erro pré-definido (Wu, Lin, & Weng, 2004) (Tanoori B. , Azimifar, Shakibafar, & Katebi, 2011).

3.3.3 Volume Cerebral

Após se ter realizado a segmentação e separados os conteúdos intracranianos dos extracranianos é necessário garantir que todos os vóxeis que se encontram nas regiões a analisar estão categorizados em SC, SB e LCR. Seguidamente efetua-se o somatório de todos os vóxeis pertencentes a cada uma das categorias. Assim sendo o volume total do cérebro é determinado pela soma dos pixéis de SB e SC e posterior multiplicação pelas dimensões do voxel. O volume ventricular total é conseguido pelas somas dos valores medidos nos ventrículos laterais no terceiro e no quarto ventrículo. O volume total intracraniano (VTIC) é adquirido através da soma do volume total do cérebro com os volumes totais do LCR. A proporção do ventrículo para o cérebro é adquirida dividindo o volume do ventrículo total pelo volume cerebral total e multiplicando por 100. A volumetria assim calculada é efetuada de forma automática pelos diversos software que apresentam esta modalidade (Blatter, et al., 1995).

3.3.3.1.1 Volumetria recorrendo a Histograma

Através das análises aos histogramas das imagens fornecidas pela RM é possível proceder-se ao estudo automático do volume das estruturas intracerebrais como das estruturas intracraniais, isto é, é possível calcular o volume total do cérebro e também dos diferentes constituintes deste.

O cálculo das estruturas intracerebrais é efetuado de forma automática e esta diretamente relacionado com os histogramas regionais, sendo este efetuado em alguns segundos. Os efeitos provocados pelo ruído no volume da imagem e a não-uniformidade parcial da imagem são considerados. Os erros de medição esperados são calculados com base na qualidade das imagens, pois quanta mais qualidade estas apresentaram maior será a diferenciação entre os diferentes tons e por isso mais assertivo será o cálculo do volume.

Para se obter o cálculo das estruturas intracranianas é necessário efetuar a medição do volume do LCR. Utilizam-se marcadores de linha e ponto para definir a região de interesse de forma iterativa. Seguidamente é efetuada uma subtração automática do fundo e o valor de cinzento deve apresentar-se como sendo diretamente proporcional ao LCR representado por um elemento de imagem determinado. O ruído e as contribuições negativas oriundas por outros tecidos são negligenciados devido a

serem muito reduzidos (Blatter, et al., 1995) (Hahn, Lentschig, Deimlingc, Terwey, & Peitgen, 2001).

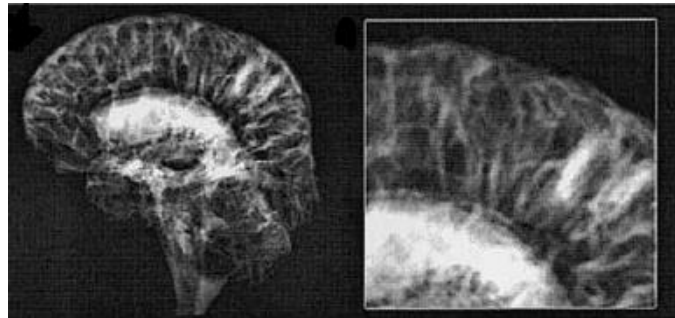


Ilustração 19 -

3.3.3.1.2 Volumetria através de equações matemáticas

Assim uma nova abordagem tem sido efetuada, onde o cálculo da volumetria é executado recorrendo a operações matemáticas básicas.

Para simplificar o cálculo do volume utilizando esta técnica deve primeiro efetuar-se o cálculo individual da área de cada um dos tecidos em análise e posteriormente multiplicar o valor obtido pela espessura. Assim os volumes são calculados utilizando as seguintes expressões:

Equação 13

$$area[tissue_k] = \sum p_i, \quad p_i \in tissue$$

Onde tissue=[SB, SC, LCR], k é o número do segmento e p_i é o píxel da imagem relacionada com o tecido selecionado.

Equação 14

$$TAT = \sum_{j=1}^n area[tissue_j]$$

Equação 15

$$VT = TAT * slice_{thickness}$$

Equação 16

$$TBV = Gray_{volume} + White_{volume}$$

Onde TAT representa a área total de um tecido espacial, VT demonstra o volume o tecido em análise apresenta e TVB demonstra volume cerebral total. É possível também efetuar o cálculo da percentagem da parenquemia cerebral (BPF - brain parenchymal fraction), sendo esta definida como a razão entre o volume da parênquemia cerebral e o volume total que o cérebro apresenta, isto é, somatório do volume da SB, SC E LCR, a utilização deste valor percentual demonstra-se bastante relevante uma vez que assume o papel de marcador para a destruição do cérebro por processo patológicos. A BPF é então obtida (Tanoori B. , Azimifar, Shakibafar, & Katebi, 2011):

Equação 17

$$BPF = \frac{TBV}{TBV + CSF_{volume}}$$

Assim um possível esquema de todo o processamento do estudo volumétrico encontra-se representado na Ilustração 20.

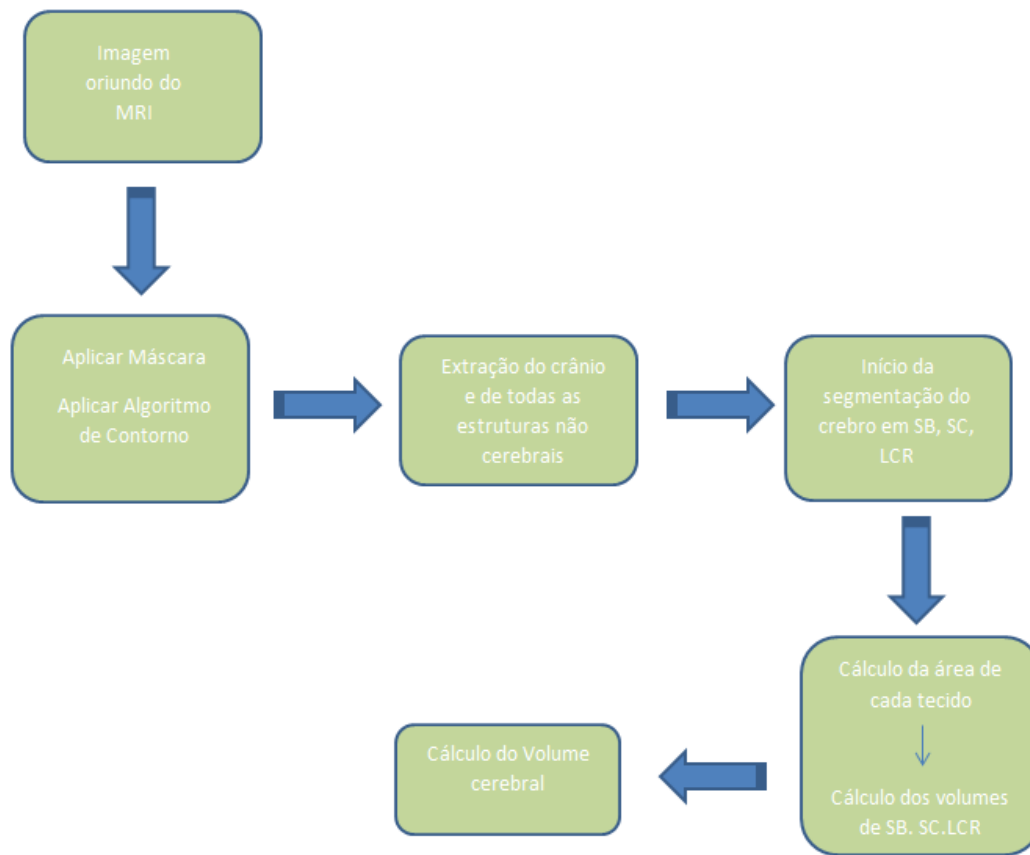


Ilustração 20- Esquema de uma possível abordagem para efetuar o estudo volumétrico .

3.3.4 Software

Atualmente são muitos os software que permitem a análise da volumetria, alguns assumem um carácter livres outros já são software pagos, todavia estes apresentam sempre como base de funcionamento os métodos dos mapas Laplaciano e a distância Euclidiana. Entre a elevada oferta existente no mercado aqueles que aparecem mais referenciados na bibliografia analisada são o Freesurfer, BrainVoyager QX e SPM.

3.3.5 Aplicações Clínicas

São várias as patologias que podem apresentar uma facilidade de diagnóstico ou de monitorização através da utilização desta técnica imagiológica. As doenças que mais

frequentemente são analisadas recorrendo a este tipo de tecnologia são: a Doença de Alzheimer, esquizofrenia, Doença de Parkinson, cefaleia, Doença de Cushing, entre outras.

A Doença de Parkinson devido à sua grande expressão tem sido bastante estudada, na bibliografia consultada percebe-se que o estudos volumétricos em pacientes que apresentem esta patologia verifica-se que a amígdala e o hipocampo são regiões cerebrais onde o volume apresenta maior redução quando comparado com indivíduos saudáveis que se encontram no grupo de controlo (Junqué, et al., 2005) (Almeida, Burton , McKeith , Gholkar A, Burn , & O'Brien, 2003).

Capítulo 4 Aquisição dos Resultados

Ideias chave:

- O pré-processamento de todos os casos é essencial, pois só assim é possível garantir que todos os tecidos estão bem definidos diminuindo assim a probabilidade de serem cometidos erros grosseiros;
- A análise por regiões pode ser efetuada segundo dois métodos um convencional e analítico ou então utilizando o GLMFIT;
- Para os estudos do volume o efeito das variações do volume intracraniano devem ser retirados ;
- A análise por voxels demonstra-se muito importante pois transmite ao utilizador informações mais precisas sobre os locais em específico onde se encontram as principais alterações da variável em estudo;

Os dados provenientes do presente estudo foram obtidos através da utilização de 106 sujeitos (52 homens, 54 mulheres) com idades compreendidas entre os 51 e os 82 anos (media=65.36 \pm 8.20) sendo estes seleccionados através do projeto SWITCHBOX presente no seguinte URL: http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/human-development-and-ageing/projects/switchbox_en.html, todos os objetivos e testes executados foram explicados aos participantes e estes concordaram na sua participação no estudo. O estudo cumpre e respeita todos os princípios expressos na Declaração de Helsinkian e foi aprovado pela comissão de Ética do Hospital de Braga.

O Scanner de MRI pertencente ao Hospital de Braga usa Siemens 12-channel receive-only head coil.

Toda a variedade de protocolos adquiridos encontram-se envolvidos no estudo de SWITCHBOX; as imagens estruturais T1-MPRAGE é seleccionada para a análise da espessura cortical. A aquisição é efetuada em 176 cortes sagitais e são respeitados os

seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR)= 2730ms, tempo de Echo (TE)= 3.5ms, campo de visão (FoV)=256x256mm², ângulo de inclinação =7° e o plano de resolução =1x1 mm² e a espessura dos cortes de 1mm. A aquisição foi efetuada seguindo as recomendações presentes no protocolo do FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).

Antes de ser efetuado qualquer pré-processamento às imagens obtidas, as aquisições foram analisadas visualmente em bruto por um neurocirurgião certificado, que garantiu que nenhum dos pacientes apresentava lesões cerebrais nem movimentos críticos da cabeça ou artefactos que condicionassem a qualidade das aquisições. Importa referir que a presente dissertação apenas efetua a análise e processamento das imagens adquiridas não sendo responsável pelo planeamento e aquisições das mesmas.

Antes de se efetuar o estudo das variáveis pretendidas é necessário verificar a qualidade e coerência das imagens provenientes da ressonância magnética efetuando pequenos ajustes nestas aquando do surgimento de deformações ou artefactos que influenciassem a qualidade das mesmas, todo este processo é conseguido através da utilização da aplicação informática Freesurfer, sendo a versão utilizada a 5.1.

Para realizar essa análise foi seguido o processamento recomendado disponível na página wiki do Fressurfer presente no seguinte URL: <http://freesurfer.net/fswiki/RecommendedReconstruction>.

São quatro as problemáticas que o Fressurfer analisa e repara. A primeira caraterística recai sobre a localização e alinhamento do template em relação ao cérebro em estudo, podendo efetuar-se algumas alteração ao template de forma a o enquadrar com a imagem em análise, seguidamente verifica-se se nas imagens os limites apresentam partes de crânio e efetua-se a sua exclusão caso exista, posteriormente averigua-se se os tecidos cerebrais se encontram bem definidos, efetuando a sua reparação e por fim perceber-se se na zona de separação dos lobos não se verificam invaginações de substâncias não pertencentes ao cérebro e no caso de se verificar efetuar-se a sua remoção.

Como já foi acima referido nem todas as imagens tratadas apresentaram os mesmos problemas, daí que o tempo dispensado no tratamento das imagens não tenha sido igual para todos os objetos de estudo. Todavia todas as imagens processadas

necessitaram de remoção de partes da dura-máter, isto é, em todos os casos, algumas porções desta meninge eram interpretados como limites cerebrais.

Para o leitor ter uma melhor percepção do trabalho efetuado no processamento das imagens em estudo de seguida é efetuada uma pequena análise estatística.

Dos 106 casos processados 4 sofreram alteração espacial do template, nestas imagens não havia concordância espacial entre o template e a imagem original, através de operação rígidas como rotação, translações, ampliação ou compressão do template, é efetuada uma melhor aproximação entre as imagens, importa referir que durante este passo é necessário ter em atenção as principais direções que estas imagem podem apresentar, que são a direção sagital, coronal e vertical, uma vez que alterações efetuadas numa das direções vai afetar todas as outras, por isso estas tem que ser muito minuciosas e sempre assente num compromisso entre qualidade custo.

Em 14 dos casos estudados verificou-se que os limites cerebrais apresentavam pedaços de crânio, o que afetaria em muito os resultados finais prominentes da imagem, tornam-se assim necessário retirar estes segmentos do template através da atribuição de uma tonalidade escura aos píxeis excedentes, obrigando assim os limites cerebrais a regredir de forma a não complementarem zonas não cerebrais.

Em 9 das imagens trabalhadas foi necessário adicionar control points, esta ferramenta é utilizada quando a área da substância branca é muito menor do que o suposto através da visualização direta da imagem, isto acontece principalmente porque alguns píxeis pertencentes a esta secção apresentam intensidades muito baixas o que provoca que o algoritmo intrínseco da aplicação os exclua da substância branca definindo assim uma área muito deficitária relativamente à real. Através da utilização de controle points fixa-se determinados vóxeis como pertencentes à substância branca diminuindo assim a intensidade mínima dos píxeis desta região. Para evitar erros neste passo importa que o utilizador só coloque control points em locais que tenha a certeza e deve-se sempre optar por vóxeis que apresentem uma intensidade mais elevada para evitar deformar a restante imagem e obter uma SB excessiva, devido à normalização que a aplicação informática irá automaticamente processar, este processo encontra-se apresentado na Ilustração 21.

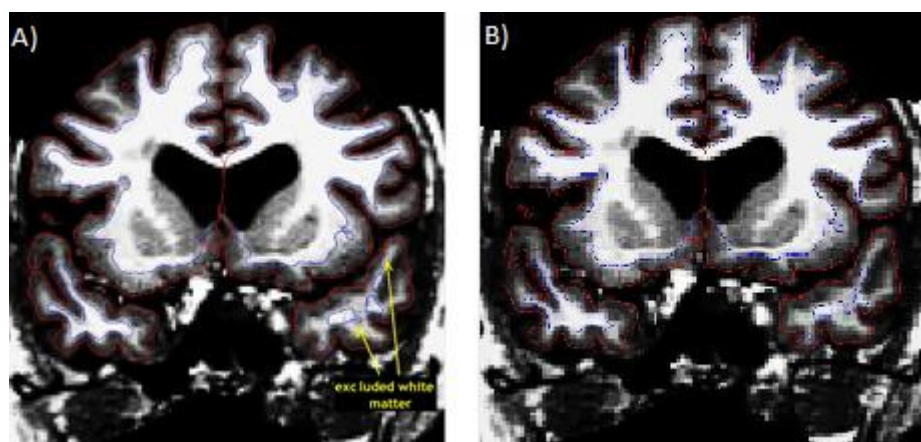


Ilustração 21- A) Identificação das zonas onde colocar control points B) Colocação de control points nos pixels mais claros.

Outro problema intimamente relacionado com a SB é a existência de pequenas lesões que possam existir na área abrangida por esta secção, lesões estas que apresentam uma intensidade muito escura, o que provoca dúvidas no algoritmo que assume que estas lesões são pequenos nichos de SC no interior da SB. Esta situação é anatomicamente incorreta e a forma de ser corrigida é o utilizador atribuir uma intensidade mais clara aos píxeis que contem as lesões, dissipando os erros cometidos pelo algoritmo após um segundo processamento do mesmo, nos casos em estudo este procedimento foi utilizado em 6 casos. Por fim o último problema a ser resolvido é a existência de compostos não pertencentes à substância cinzenta no interior dos limites que definem esta última na zona de separação do lobo temporal, esta situação é muito comum acontecer tendo sido mesmo reparada em todos os casos em estudo. Assim a percentagens de ocorrência de cada uma das situações descritas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1- Percentagem de cada uma das alterações efetuadas

Operação Efetuada	Percentagem de ocorrência
Alterações espaciais	4%
Retirar extratos do crânio	13%
Colocação de controle points	8%
Disfarce de Lesões	7%
Retirar dura-máter	100%

Estas diferenças que são apresentadas nos casos em estudo, podem estar associadas a muitos fatores todavia aqueles que se apresentam como predominantes, são a existência de lesões no paciente e movimentos durante a aquisição das imagens, o que atribui a imagem muito ruído condicionando em muito a eficiência dos algoritmos abarcados pela aplicação informática utilizada. Durante este estudo também se verificou que os últimos casos analisados apresentavam um maior número de deformações que os primeiros, apresentando mesmo a necessidade da utilização de muitos control points, que é uma situação um pouco anormal, estas situações podem ser justificadas devido a fato do hélio líquido responsável pelo arrefecimento da máquina de RM, se encontrar a níveis baixos cerca de 40%, todavia segundo o fabricante a existência de hélio a estes níveis não afeta em nada a imagem obtida, a junção destas duas conclusões faz conjecturar que níveis de hélio baixos não afetam a imagem não tratada retirada diretamente da ressonância magnética, mas quando esta é colocada em aplicações de processamento e tratamento de imagem, estes níveis reduzidos apresentam grande deformações e dificuldades aos algoritmos na correta interpretação das imagens a processar.

Após se ter efetuado a reparação e a correta reconstrução de todos os casos processados é então necessário efetuar a sua análise em base estatística de forma a compreender a significância dos valores retirados. Importa referir que o Fressurfer é uma ferramenta que ajuda na obtenção destes resultados.

4.1.1.1 Análise estatística com o Freessurfer e pelo GLM

São retirados diretamente os dados do Fressurfer que origina 18 tabelas através dos Atlas de aparc e do aparc2009 assim o objetivo é perceber a correlação estabelecida entre a idade e a variáveis em análise. Neste caso serão avaliadas as seguintes variáveis: volume, área e espessura cortical.

Tendo em conta toda a bibliografia analisada sabe-se que para efetuar o perfeito estudo do volume cerebral é necessário realizar inicialmente um correção de forma a tornar homogêneos todos os indivíduos em estudo, assim sendo a correção efetuada assenta no princípio de dividir o volume obtido em cada uma das regiões cerebrais pelo volume total intracraniano, efetuando-se assim uma análise muito mais coerente aquando da comparação dos indivíduos. A correção acima apresentada prende-se

principalmente com o facto de os cérebros não apresentarem um valor dimensional estanque de pessoa para pessoa.

Com o estudo apresentado o primórdio objetivo era a perceção da evolução das características estudadas com a idade, apesar de existirem dois grupos de análise homens e mulheres uma vez que os indivíduos estão uniformemente divididos pelos dois grupos não se demonstra necessário efetuar uma análise individual de cada um dos grupos.

Com a presente dissertação pretende-se efetuar um estudo comparativo entre diversos software sobre as principais características que é possível obter através da utilização das imagens provenientes da ressonância magnética estrutural. Todavia serão efetuadas dois tipos de análises, uma por regiões de interesse que consiste em perceber quais são as regiões cerebrais onde a variável em estudo apresenta maior impacto, para isso será efetuado o método manual comumente utilizado pela generalidade da comunidade científica da área e o software GLMfit, aplicação que se têm evidenciado muito pelos excelentes resultados apresentados, e uma análise por vértices aqui serão estudados os vértices que se apresentam diferenças mais relevantes da variável em estudo, este tipo de análise apresenta um carácter mais local. Para a realização desta análise foram utilizados a aplicação QDEC, esta é uma componente pertencente ao Fressurfer e o SPM8 que é uma ferramenta utilizada em MATLAB.

4.2

Análise por regiões

4.2.1 GLM

No intuito de realizar as análises estatísticas programadas, e na tentativa de obter uma comparação entre os métodos vulgarmente utilizados pela generalidade dos autores e pelo grupo de investigação no qual a minha dissertação de mestrado se integrou, foram realizados estudos recorrendo ao GLMfit. Esta aplicação permite efetuar duas análises distintas, uma das análises é efetuada vértice a vértice onde são estudados e caracterizados os vértices que demonstram relevância estatística, sendo este método a base funcional do QDEC e do SPM8, aplicações utilizadas que serão posteriormente

referenciadas, a outra análise efetuada é um estudo de regiões, aqui a investigação efetuada recai sobre as diferentes regiões que compõe o cérebro tentando assim descobrir quais as regiões que se demonstram de especial relevância para o estudo pretendido. Assim e para se conseguir desenvolver de forma coerente e eficaz o presente estudo foi analisado um tutorial presente nas páginas wiki do Fressurfer nos seguintes URL: <http://freesurfer.net/fswiki/FsgdExamples> e <http://freesurfer.net/fswiki/FsgdFormat>.

Como já foi anteriormente referido as variáveis sobre as quais se pretendem efetuar estudos são o volume, a área e espessura cortical. Assim das 18 tabelas `aparc` e `aparc2009` geradas a partir do Fressurfer são utilizadas 13 sendo as seguintes `lh.aparc.area`, `lh.aparc.a2009s.area`, `lh.aparc.thickness`, `lh.aparc.a2009s.thickness`, `lh.aparc.volume`, `lh.aparc.a2009s.volume`, `rh.aparc.area`, `rh.aparc.a2009s.area`, `rh.aparc.thickness`, `rh.aparc.a2009s.thickness`, `rh.aparc.volume`, `rh.aparc.a2009s.volume` e `Measure:volume`. Importa referir que cada uma das tabelas apresenta valores respeitantes a cada uma das variáveis em estudo para todo o universo populacional estudado sendo os resultados divididos pelos hemisférios a que pertencem, existindo duas tabelas para cada hemisfério e como são dois Atlas diferentes então origina 4 tabelas. Excecionalmente o volume além das quatro tabelas referidas anteriormente também apresenta uma tabela adicional que apresenta os dados gerais.

Com já foi acima referido as tabelas apresentam homogeneidade na divisão dos grupos entre masculinos e femininos, assim sendo não é necessário efetuar estudos sobre os efeitos do sexo nas variáveis em análise, esse estudo seria apropriado se os indivíduos não estivessem uniformemente distribuídos e as conclusões do estudo seriam de todos mais viáveis.

Estabeleceu-se então o estudo da idade para cada uma das temáticas, para a área e para a espessura cortical, o estudo foi efetuado englobando todos os indivíduos em apenas um grupo, tendo este apresentado apenas uma co-variável que é a idade de cada um dos participantes, efetuando-se assim um one simple t test.

As tabelas adquiridas pela análise de grupo anteriormente enunciada apresentam dois regressores, um representa todos os indivíduos pertencentes do grupo em estudo e o segundo representa a idade de cada um dos indivíduos representando assim o declive da idade para o grupo em análise. Foram estabelecidas análises com dois contrastes distintos, o primeiro analisa e identifica as regiões onde a interceção do grupo com o

eixo dos y é positiva por outras palavras as regiões nas quais as ordenadas na origem apresentam valores diferentes de 0, ou seja o valor de cada uma das variáveis quando os indivíduos apresentam idade 0, a segunda estatística apresenta a inclinação ou declive das retas que relacionam a variável em estudo com as idades dos diferentes indivíduos, demonstrando assim as regiões onde este declive apresenta um valor diferente de 0. Após a obtenção dos valores é necessário perceber quais dos valores apresentados são estatisticamente relevantes, inicialmente é necessário perceber os valores retribuídos pela aplicação, estes valores são variáveis t, e para se efetuar a relevância estatística dos dados é necessário estabelecer-se a conversão dos valores para as variáveis p, isto é possível efetuando a seguinte formula:

Equação 18

$$p = 10^{(-t)},$$

O valor de $-t$ tem que ser sempre negativo independentemente do tipo de correlação existente, assim e para evitar problemas quando o valor de t retribuído pelas tabelas apresenta um valor negativo, deve-se proceder à aquisição do valor em módulo de t, pois na fórmula anterior o valor de t deve apresentar-se sobre a forma de valor absoluto. Após a obtenção dos valores p as regiões apresentadas só se demonstram de relevância estatística se este valor for menor que 0.05, pois valores inferiores a este representam que apenas existe uma probabilidade inferior a 5% das regiões obtidas terem sido conseguidas por coincidência. Os resultados obtidos serão apresentados no próximo capítulo onde estes serão descritos e discutidos.

Como já referido anteriormente para se efetuar o estudo do volume para além das covariáveis utilizadas nos casos anteriores é também necessário ter em atenção o valor do volume intracraniano, sendo este utilizado como variável de *nuisance*. A presente aplicação efetua uma divisão coerente do volume cerebral pelas regiões, isto é, as regiões cerebrais não são divididas de igual forma pelo volume intracraniano mas sim são divididas na proporção do seu aumento. Isto confere aos resultados mais fiabilidade. Mais uma vez apenas se pretende estudar qual o efeito da idade no volume por isso só importa a estatística que efetua o relacionamento destas duas variáveis o que é demonstrado pelo declive da reta. Assim a estatística utilizada é (0 1 0) e (0 -1 0).

Uma vez que são utilizados dois métodos distintos para se obterem as regiões com significância, é importante perceber se existem diferenças significativas entre o valor da correlação de Pearson (R), obtidos pelos dois métodos. Para se conseguir efetuar a comparação pretendida é necessário averiguar qual a significância da diferença das variáveis Fisher's conseguidos em cada um dos métodos.

No GLMfit para se conseguir obter o valor de Fisher (Z) deve-se começar-se por utilizar o valor de p anteriormente calculado e a partir deste calcular o valor de R, este cálculo não pode ser efetuado de forma direta sendo necessário uma conversão anterior de p para Distribuição t de Student esta é conseguida recorrendo à seguinte equação do Excel:

$$T = \text{INV.T.2C}(\text{probabilidade}; \text{graus_liberdade})$$

Onde probabilidade representa o valor de p e os graus de liberdade são 104.

Importa referir que o valor T obtido se apresenta em módulo, todavia para um cálculo de R apropriado é necessário garantir que este se encontra na sua forma original e não em módulo. Esta condição é garantida através da comparação direta deste com o valor de t, convertendo-o para negativo sempre que o valor da variável se apresentar negativo também. Após esta conversão já é possível calcular corretamente o valor de R a partir da seguinte equação:

Equação 19

$$R = \frac{T}{\sqrt{T^2 + N}}$$

Onde, T representa a Distribuição t de Student e N os graus de liberdade do sistema.

Depois do cálculo de R é então possível garantir o cálculo de Z este é conseguido através da aplicação da equação abaixo:

Equação 20

$$Z = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + R}{1 - R} \right)$$

Onde, R representa a correlação de Pearson.

4.2.2 Método convencional

Através do Fressurfer e após efetuado todo o tratamento de imagem especificado na primeira subsecção do presente capítulo são extraídas dezoito tabelas através dos seguintes comandos `aparcstats2table`, para retirar as todas as tabelas `aparc` e `aparc2009` e `asegstats2table`, para obter as tabelas da substância branca, volumes totais e estruturas subcorticais estas tabelas apresentam os valores que cada estrutura de cada indivíduo apresenta para as seguintes análises: volume, espessura cortical esquerda, espessura cortical direita, área esquerda, área direita, volume esquerdo e volume direito, curvatura direita e curvatura esquerda, importa também referir que todas estas variáveis são apresentadas segundo dois atlas o `aparc` e o `aparc 2009`, e que o estudo realizado foi efetuado distintamente com os valores provenientes dos dois modelos.

Após serem obtidas todas as tabelas, inicia-se a análise de grupo, este estudo é efetuado utilizando a aplicação Excel e as funções intrínsecas a esta.

4.2.2.1 Análises da área e espessura cortical

Inicialmente é necessário efetuar uma correlação de Pearson (r) entre o valor da idade com o valor da variável em estudo que cada região cerebral apresenta, obtendo assim um único valor para cada uma das regiões cerebrais. Esta correlação é calculada da seguinte forma

Equação 21

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Onde,

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n y_i$$

Sendo, n o números de indivíduos estudados, \bar{x}_i o valor discreto da idade de cada individuo e \bar{y}_i O valor para cada individuo da região cerebral estudada.

Os valores provenientes de r apresentam-se no intervalo entre $[1;-1]$, em que valores superiores a 0,7 ou inferiores a -0.7 demonstram existirem fortes correlações entre as variáveis em estudo, valores compreendidos no intervalo de $[0.7-0.3]$ ou $[-0.3-0.7]$ explicitam uma correlação moderada e valores pertencentes a $[0.3;-0.3]$ referenciam fraca correlação.

Após a obtenção de R é necessário determinar o valor da Distribuição T de Student (T) que posteriormente permite calcular a relevância estatística dos valores obtidos, esta variável é obtida da seguinte forma:

Equação 22

$$T = \frac{r * \sqrt{n^{\circ}casos - 2}}{\sqrt{1 - r^2}}$$

Uma vez que os valores provenientes da correlação de Pearson podem assumir carácter negativo, e por consequência adquirir um valor de t igualmente negativo, aquando do cálculo da significância estatística (p), é necessário garantir que o valor de t utilizado seja positivo, para isso antes do cálculo de p é imprescindível passar o valor da variável t para o seu módulo. Após a obtenção do módulo efetua-se a determinação do valor de p , devio à complexidade da obtenção deste valor optou-se por utilizar a função do excel que efetua esta determinação de forma automática assim a função utilizada é:

$$p = \text{DISTT}(x; \text{graus_liberdade}; \text{caudas})$$

Onde x representa o valor de $|T|$, os graus de liberdade são 104 e as caudas 2.

Finda esta operação, é necessário efetuar a filtragem das regiões de interesse para valores p inferiores a 0.05, esta filtragem garante que os resultados finais obtidos apresentem uma probabilidade de 5% de obtenção casual.

Também através da utilização do valor da correlação de Pearson pode ser calculado o valor da correlação de Fisher's através da Equação 20 tal como acontece para o método do GLMfit.

4.2.2.2 Volume

Como já foi referido anteriormente a variável volume é analisada tendo em consideração o volume intracraniano de cada um dos indivíduos. Todavia no presente método assume-se que todas as regiões do cérebro aumentam uniformemente, com o aumento do cérebro por isso para se conseguir efetuar uma correta análise e comparação dos valores volumétricos na análise de grupo efetua-se a divisão do volume das regiões cerebrais pelo volume intracraniano, sendo esta uma variável presente nas tabelas volumétricas obtidas o Fressurfer.

Após se efetuar a divisão acima referida aplica-se a mesma metodologia que a utilizada na espessura cortical e na área para a determinação das regiões de interesse.

Apesar de ambos os métodos anteriormente descritos serem baseados na obtenção de valores de p positivos, a análise comparativa destes valores na forma positiva pode originar alguns erros de interpretação, assim e com o intuito de minimizar os erros obtidos durante a análise desses mesmos resultados, importa perceber se as regiões obtidas apresentam correlações positivas ou negativas, isto é, se nas regiões estatisticamente relevantes a variável em estudo diminui ou aumenta com a idade. Se o valor da correlação for positiva então a variável aumenta com a idade se o valor for negativo então esta diminuiu com a idade.

Como já foi acima referido para uma correta comparação dos resultados obtidos é necessário garantir que existe uma coerência entre os dois métodos utilizados, isso é conseguido através da comparação dos valores da correlação de Fisher que é obtida através da aplicação da seguinte equação:

Equação 23

$$Z = \frac{Z_1 - Z_2}{\sigma_{Z_1 - Z_2}}$$

e,

$$\sigma_{Z_1 - Z_2} = \sqrt{\frac{1}{N_1 - 3} + \frac{1}{N_2 - 3}}$$

Onde Z_1 é o valor de Z obtido para os valores de GLMfit, Z_2 é o valor de Z obtido para os valores do método convencional, N_1 representa o número de indivíduos

analisados no GLMfit e N_2 revela o número de indivíduos analisados no método convencional.

Após ter conseguido as relações dos valores de Fisher, é necessário perceber qual a significância das correlações obtidas, esta variável é calculada da seguinte através da seguinte função :

$$p = 2 * DIST.NORMP (Z)$$

Esta equação apresenta o valor da significância das correlações conseguidas, demonstrando assim se algumas das regiões analisadas apresentam diferenças significativas entre os dois métodos.

4.3

Análise por Vóxeis

4.3.1 Qdec

Como já foi inicialmente referido o Qdec é uma aplicação pertencente ao Fressurfer e por isso a presente análise foi orientada segundo o tutorial presente no Wiki do Fressurfer cujo seu URL: <http://freesurfer.net/fswiki/FsTutorial/QdecGroupAnalysis>.

Para se iniciar o estudo através desta aplicação é necessário proceder-se à conversão de algumas variáveis para isso corre-se o comando recon-all. Após todos os casos terem sido processados reparou-se que em dois deles este processamento não decorreu de forma coerente e por isso procedeu-se a sua exclusão. Assim o estudo realizado é efetuado sobre 104 casos. Seguidamente construiu-se uma tabela com duas colunas onde na primeira coluna são colocados os nomes de cada um dos indivíduos em estudo e na sua segunda coluna as suas idades, durante a criação desta tabela é importante que o utilizador tenha em atenção a colocação das variáveis que pretende analisar pois é necessário que os dados referentes a um indivíduo sejam todos colocados na mesma linha, pois só assim a análise efetuada é coerente e sem erros. Importa também referir que aquando da utilização de variáveis discretas é também indispensável a criação de tabelas anexas onde devem ser referidas todos os valores que esta variável pode assumir. Como no presente caso só era utilizado como co-

variável a idade, que é uma variável contínua, não foi necessário proceder-se a criação de tabelas anexas.

A presente aplicação possibilita ao utilizador a realização de um template recorrendo aos seus casos de estudo, esta opção torna-se deveras benéfica, uma vez que assim as análises efetuadas serão realizadas sobre uma imagem final proveniente dos casos em estudo e não utilizado uma imagem standard com origem em outros indivíduos que em muito se podem diferenciar do grupo em estudo, assim esta opção pode introduzir menos erros durante o processamento dos estudos a realizar. Esta operação é realizada recorrendo ao comando `make_average_subject`.

Efetuando todos os passos acima referidos está finalizada a preparação inicial para a utilização da aplicação `qdec`, após a abertura da aplicação deve-se efetuar o carregamento da tabela com variáveis em estudo anteriormente criada. Após este passo na linha de comandos será apresentada uma pequena tabela onde são referenciadas todas as co-variáveis presentes na tabela demonstrando também se estas são contínuas ou discretas, sobre as variáveis contínuas são calculadas a média e o desvio padrão, sendo também referenciado o número de indivíduos sobre o qual será efetuado o estudo.

Devido á análise de volume que se pretende efetuar é necessário garantir que todos os casos se encontram corrigidos para o volume intracraniano de modo a evitar que as diferenças verificadas nesta variável influenciem as análises pretendidas, para isso serão importadas tabelas intrínsecas ao sistema. Esta operação é possível pressionando o botão `Generate Stats Data Tables` no separador `Stats Data Import` selecionando o grupo `aseg.volume` por fim a variável `IntracranialVol`, assim será carregado na aplicação todos os valores de volume intracraniano referentes aos indivíduos em ensaio.

Seguidamente será efetuada a seleção das variáveis em estudo, e tal como já foi anteriormente enunciado serão analisadas a espessura cortical, volume e a área, esta seleção é efetuada no separador `design`. Neste separador também é selecionado o tipo de suavização aplicado à análise, para este estudo foi utilizado uma suavização de 10mm, a escolha deste valor está relacionado com dois fatores, por um lado a maioria da bibliografia encontrada recomendava a utilização de um valor de suavização entre 5 e 10mm, por outro lado como se pretendia efetuar a comparação dos resultados

provenientes de dois software diferentes então seria conveniente escolher um valor se suavização comum, sendo 10mm o único valor que contemplava as duas condições consideradas.

De seguida é necessário escolher as variáveis em análise, no caso da espessura cortical e da área é apenas escolhida como variável continua a idade, todavia no caso do volume para além da escolha anterior também é selecionado o volume intracraniano *como variável de nuisance*.

O estudo efetuado pelo Qdec tem por base de processamento o GLMfit, por isso para se efetuar o processamento dos dados é necessário garantir que o design da matriz Fressurfer Group Descriptor (FSGD) é bem escolhido. Existem duas hipóteses de design que são “Different Offset, Different Slope” (DODS) e “Different Offset, Same Slope” (DOSS), como no presente estudo é utilizado um grupo e uma co-variável, para espessura cortical e área e um grupo e duas co-variáveis para o volume, através do tutorial da wiki do Fressurfer, percebe-se que é semelhante a escolha de ambos os designs para os trabalhos a realizar, por isso foi escolhido de forma empírica o design DODS.

Após terem sido realizados todos os passos acima enunciados é efetuada a análise, esta demora alguns minutos resultando numa imagem do cérebro que será posteriormente colorida com os tons laranja e azuis se as correlações determinadas forem positivas ou negativas respetivamente, como é possível verificar pela análise da Ilustração 22. As correlações são determinadas através das estáticas realizadas, que no caso do presente software são identificadas através de perguntas que são automaticamente geradas durante a análise. Assim foram observados os resultados das seguintes questões espessura cortical- “Does the correlation between thickness and idade differ from zero” área - “Does the correlation between area and idade differ from zero” e volume- “Does the correlation between volume and idade differ from zero” cuja as estatísticas são (0 1) e (0 -1) para o caso da área e espessura cortical e (0 1 0) (0 -1 0) para o volume, este último apresenta uma coluna a mais que as restante variáveis devido ao facto do volume intracraniano só ser aplicado neste estudo.

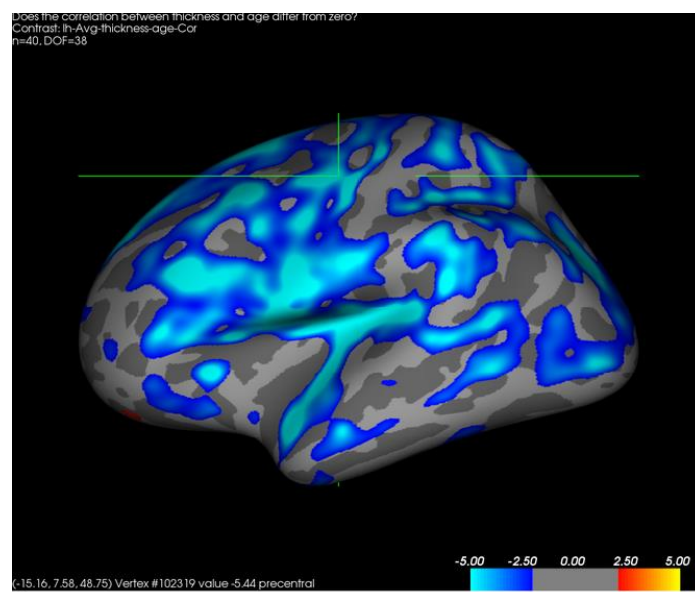


Ilustração 22- Imagem final fornecida pelo Qdec

Para finalizar este exercício é então necessário escolher entre que valores de significância se devem encontrar resultados a analisar, foi determinado como significância mínima 0.001 este valor é escolhido tendo em conta todos os dados bibliográficos consultados, por isso o valor mínimo de threshold é 3, este valor é conseguido através da aplicação da Equação 24.

Equação 24

$$t = -\log(p)$$

Onde p representa o valor da significância. Esta aplicação também possibilita a escolha do valor máximo para significância, todavia no presente estudo esta opção não se verifica aplicável uma vez que se pretende ter acesso a todos os vértices que apresentem correlações acima do valor de significância escolhido.

Por fim e para que seja possível visualizar os resultados da análise efetuada, o utilizador deve pressionar o botão 'FindClustersAndGotoMax', assim serão apresentados sobre a imagem do cérebro todos as correlações determinadas que abarcam as especificações impostas pelo utilizador. Na linha de comando é apresentada uma tabela onde são representados todos os vértices conseguidos no estudo, e sobre estes vértices são transmitidas as seguintes informações, número de cluster, valor da correlação estabelecida, coordenadas dos vértices em Talairach,

número de vértices que compõe o cluster e região cerebral onde o cluster foi identificado.

Para cada um dos clusters conseguidos é também apresentado um gráfico onde é demonstrado o comportamento da variável em cada um dos indivíduos estudados como possível observar na Ilustração 23.

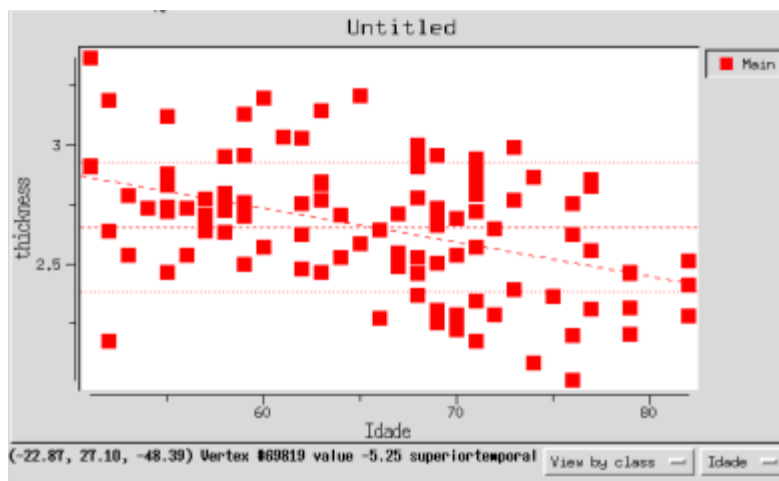


Ilustração 23- Gráfico obtido no Qdec para cada uma dos vértices conseguidos

Para possibilitar a comparação entre os dados oriundos do SMP8 e do Qdec é necessário efetuar a conversão das coordenadas, no presente caso optou-se pela conversão das coordenadas Talairach provenientes do Qdec em coordenada MNI que é o sistema de coordenadas do SPM8. Para se conseguir efetuar a conversão foi criado um pequeno programa em MATLAB onde foram seguidas as conclusões apresentadas no estudo de Lancaster e utilizados alguns programas disponíveis on-line que apresentavam o mesmo objetivo presentes no seguinte URL: <http://www.nil.wustl.edu/labs/kevin/man/answers/mnispac.html> (Lancaster, et al., 2007).

4.3.2 SPM8

O SPM8 é uma aplicação corre sobre o software MATLAB, que permite o estudo de neuroimagem, este software possibilita efetuar inúmeras investigações mas para o caso atual é utilizado o “PET & VBM” uma vez que se vai efetuar um estudo de

voxel-based morphometry. Os passos executados nesta aplicação foram os indicados no template de Ashburner, a escolha deste tutorial prendem-se sobretudo com a importância que o autor apresenta na análise da VBM e no elevado número de referência que o tutorial apresenta (Ashburner & Friston, 2000).

Uma vez que se pretende efetuar a comparação dos resultados da presente aplicação com os resultados oriundos do Qdec é necessário garantir que o estudo recai sobre os mesmos casos nas duas aplicações por isso serão analisados os mesmos 104.

Esta aplicação apresenta 4 etapas fundamentais, passos iniciais, pré-processamento do VMB, normalização das imagens no espaço MNI e análise estatística.

Para iniciar o estudo é necessário garantir que todas imagens se apresentam corretamente alinhadas pois assim evitam-se possíveis erros que possam surgir no processamento dos resultados, quando as imagens não se apresentam com um alinhamento correto estas sofrem alguns ajustes rígidos como translações e rotações de forma a melhorar o seu alinhamento este passo apresenta-se demonstrado na Ilustração 24.



Ilustração 24- Alinhamento das Imagens

Seguidamente é necessário efetuar a criação de um template com os casos em análise, mais uma vez opta-se por esta funcionalidade, uma vez que assim se reduzem os erros nos resultados adquiridos. Todavia esta possibilidade está dependente de um passo anterior que consiste na identificação automática dos diferentes tipos de tecidos que existem nas imagens utilizadas, as saídas desta funcionalidade serão utilizadas para obter um melhor alinhamento das imagens aquando da criação do template e demonstra-se na Ilustração 25.

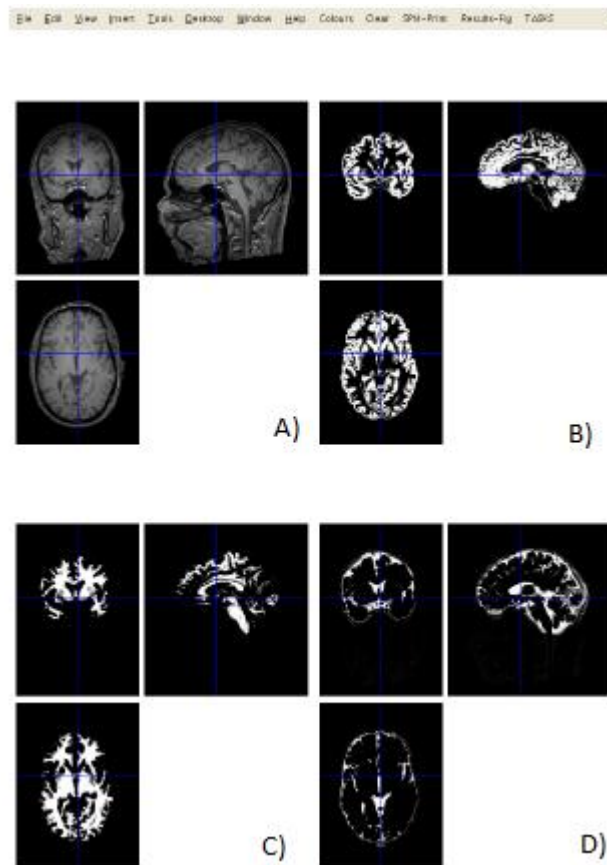


Ilustração 25 - Identificação automática dos diferentes tecidos A) imagem original B) substância cinzenta C) substância branca D) liquido cefalorraquidiano.

Importa também referir que na obtenção do template o utilizador escolhe o número de iterações que pretende que as imagens sofram, no presente estudo foram escolhidas 18 iterações, esta escolha apresenta por base as sugestões do autor do tutorial seguido, todavia quanto maior o número de iterações melhor é a qualidade dos template adquirido, daí que se deve sempre optar por uma valor elevado de iterações, estas situação pode ser observada na Ilustração 26. A criação do template é possível através da utilização do comando Dartel.

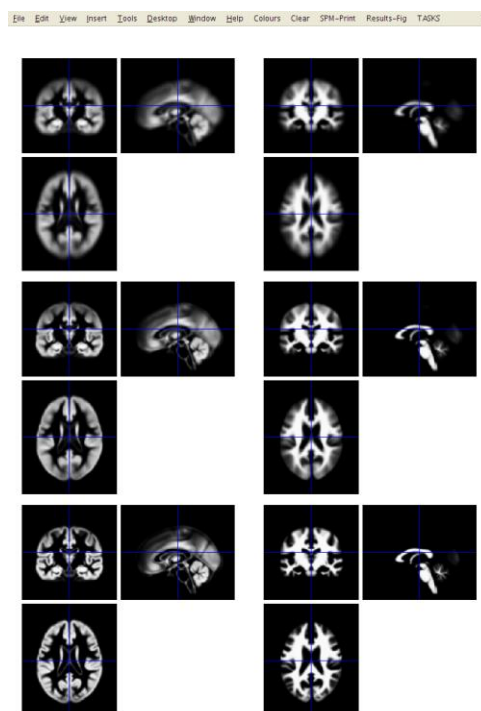


Ilustração 26- Templates criados pelo Dartel após 0,3 e 18 iterações.

Após a criação do template é necessário efetuar uma normalização da substância cinzenta em espaço MNI para todas as imagens em estudo, é durante este passo que se efetua a suavização. Este passo apresenta-se de crucial importância uma vez que a suavização representa o volume regional do tecido daí que a obtenção de bons resultados no estudo pretendido esteja totalmente dependente de uma correta suavização das imagens em estudo. Apenas se procede ao processamento de substância cinzenta uma vez que apenas se pretende avaliar as variações do volume cerebral, que são somente sentidas sobre esta substância.

Por fim é necessário efetuar-se a análise estatística, é durante esta fase que se procede á escolha das co-variáveis em estudo neste caso são a idade e o volume intracraniano, do valor de significância das correlações obtidas, mais uma vez e para manter a coerência com as opções tomadas durante a realização do estudo no Qdec opta-se por 0.001 e das estatísticas em análise que são (0 1 0) e (0 -1 0).

Os resultados obtidos são apresentados sobre a forma de tabelas onde são demonstrados todos os clusters e vértices conseguidos bem como as suas coordenadas em MNI também é conseguida uma imagem cerebral onde os vértices originados são coloridos em tons de laranja como é possível observar na Ilustração 27.

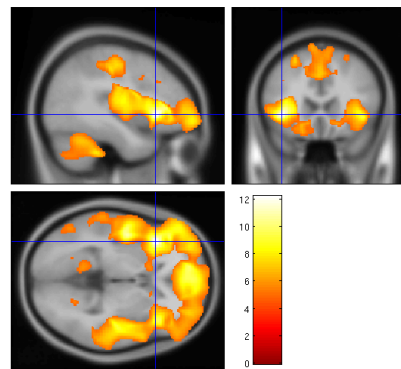


Ilustração 27- Imagem dos cluters detetados na aplicação SPM8

Para se conseguir estabelecer uma correta comparação entre os dados obtidos do SPM8 e do Qdec é necessário perceber quais as regiões correspondentes aos vértices conseguidos. Apesar dos dados do Qdec já conterem esta informação é também necessário garantir que ambos os dados são processados segundo o mesmo atlas pois só assim é que se pode garantir a coerências das comparações a efetuar. Uma forma de ultrapassar este problema é processar os dados oriundos das duas aplicações sobre o Atlas ALL e assim garantir a coerência das regiões obtidas. Esta situação é conseguida através de uma função do matlab, onde se introduz como input os valores dos vértices conseguidos e se obtém como output uma tabela com as regiões do Atlas All a que correspondem os valores introduzidos (Ashburner & Friston, 2000).

Capítulo 5 Análise dos Resultados

Ideias chave:

- A análise por regiões demonstra-se coerente em ambos os métodos utilizados
- As comparações entre os métodos utilizados para a análise de regiões é possível uma vez que estes não apresentam diferenças significativas na correlação de pearson;
- Os resultados obtidos na análise por regiões apresentam-se coerentes com os dados bibliográficos;
- Os métodos utilizados para obter a análise por voxels são muito diferentes e por isso incomparáveis ;

Após se ter efetuado o processamento dos dados de acordo com o descrito no capítulo anterior torna-se crucial efetuar uma interpretação correta dos mesmos, efetuando também comparações entre os resultados obtidos pelas diferentes aplicações informáticas utilizadas de forma a se retirarem conclusões válidas confrontando-as com as descritas na bibliografia de forma a perceber se o projeto e o trabalho realizado se encontram com o esperado.

Durante este capítulo será efetuada uma interpretação aos resultados obtidos de forma a se aferir conclusões válidas acerca do trabalho realizado.

São muitos os autores que se debruçam sobre o estudo do encéfalo segundo várias variáveis, todavia uma das variáveis cujos efeitos tem sido mais escrutinados é sem dúvida a idade. Esta variável apresenta-se muito relevante uma vez que a esperança média de vida tem aumentado nas últimas décadas e por consequência têm-se verificado um aumento das demências. Estas demências, são em muito caracterizadas pela diminuição do tamanho geral do cérebro devido às atrofia que este órgão sofre que limitam em muito as atividades de quotidiano de alguns indivíduos pertencentes a esta faixa etária. Perante todos os estudos efetuados e reportados bibliograficamente

Análise dos Resultados

importa também referir que o cérebro como qualquer outro órgão do corpo humano apresenta desgaste com a idade sendo este caracterizado por uma atrofia do órgão. Por isso será de esperar que os resultados do presente estudo demonstrem essa mesma realidade, isto é, uma diminuição das variáveis em estudo ao longo da idade.

5.1 Análise das regiões de interesse

5.1.1 Áreas

O primeiro estudo efetuado recaiu sobre área, onde se obtiveram os seguintes resultados.

Tabela 2- Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software GLM FIT na Tabela Aparc

Estrutura cerebral	Declive
rh_bankssts_area	-0,0010715
rh_caudalanteriorcingulate_area	-0,0291072
rh_cuneus_area	-0,011272
rh_fusiform_area	-0,0002275
rh_inferiorparietal_area	-0,0004285
rh_inferiortemporal_area	-2,59E-05
rh_lateraloccipital_area	-0,0049431
rh_lateralorbitofrontal_area	-0,0005297
rh_lingual_area	-0,0065917
rh_medialorbitofrontal_area	-3,13E-06
rh_middletemporal_area	-8,04E-06
rh_parahippocampal_area	-0,0033963
rh_parsopercularis_area	-0,0181134
rh_parsorbitalis_area	-8,22E-05
rh_parstriangularis_area	-0,0008204
rh_postcentral_area	-0,0219786
rh_posteriorcingulate_area	-3,83E-06
rh_precuneus_area	-0,0008072
rh_rostralanteriorcingulate_area	-0,0001671
rh_rostralmiddlefrontal_area	-0,000912
rh_superiorfrontal_area	-0,0036392
rh_superiorparietal_area	-4,75E-05
rh_superiortemporal_area	-0,0049204

Análise dos Resultados

rh_supramarginal_area	-0,0006839
rh_frontalpole_area	-0,0136458
rh_WhiteSurfArea_area	-2,84E-05

Tabela 3- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o software Método convencional na Tabela 2

Estrutura Cerebral	Declive
rh_bankssts_area	-0,001069
rh_caudalanteriorcingulate_area	-0,029068
rh_cuneus_area	-0,011256
rh_fusiform_area	-0,000227
rh_inferiorparietal_area	-0,000428
rh_inferiortemporal_area	-2,58E-05
rh_lateraloccipital_area	-0,004937
rh_lateralorbitofrontal_area	-0,000529
rh_lingual_area	-0,006575
rh_medialorbitofrontal_area	-3,12E-06
rh_middletemporal_area	-8,01E-06
rh_parahippocampal_area	-0,003396
rh_parsopercularis_area	-0,018108
rh_parsorbitalis_area	-8,20E-05
rh_parstriangularis_area	-0,00082
rh_postcentral_area	-0,021984
rh_posteriorcingulate_area	-3,82E-06
rh_precuneus_area	-0,000806
rh_rostralanteriorcingulate_area	-0,000167
rh_rostralmiddlefrontal_area	-0,00091
rh_superiorfrontal_area	-0,003631
rh_superiorparietal_area	-4,74E-05
rh_superiortemporal_area	-0,004912
rh_supramarginal_area	-0,000683
rh_frontalpole_area	-0,01363
rh_WhiteSurfArea_area	-2,84E-05

Através da comparação das tabelas Tabela 2 e Tabela 3 verifica-se que as regiões cerebrais que sofreram alteração são as mesmas utilizando ambos os métodos, verifica-se também que os valores obtidos para o declive são concordantes entre os dois métodos e as ligeiras diferenças verificadas devem-se sobretudo a arredondamentos de casas decimais. Este resultado seria o esperado uma vez que

Análise dos Resultados

ambos os métodos utilizaram as mesma co-variáveis sem que se tivesse considerada qualquer variável de incômodo. Por outro lado o valor apresentado para a variável em estudo também se encontra em concordância com o esperado uma vez que como já foi acima referido a idade evidência uma atrofia cerebral que se caracteriza pela diminuição da área daí se obterem correlações negativas, isto é a área cerebral vai diminuindo com a idade tal como demonstra os estudos de Pieperhoff, Prange, Thompson e Teipel (Pieperhoff, et al., 2008) (Prange & Margulies) (Thompson, Giedd, Woods, MacDonald, Evans, & Toga, 2000) (Teipel, et al., 2007). Para uma melhor percepção da realidade de seguida será apresentado Gráfico 3, onde é demonstrado a evolução da área com a idade para todos os indivíduos em estudo na região medial orbitofrontal direita. Avaliando a linha de tendência verifica-se o anteriormente explicado isto é que a área diminui com a idade, uma vez que o valor do declive na equação característica da linha de tendência apresenta um valor negativo.

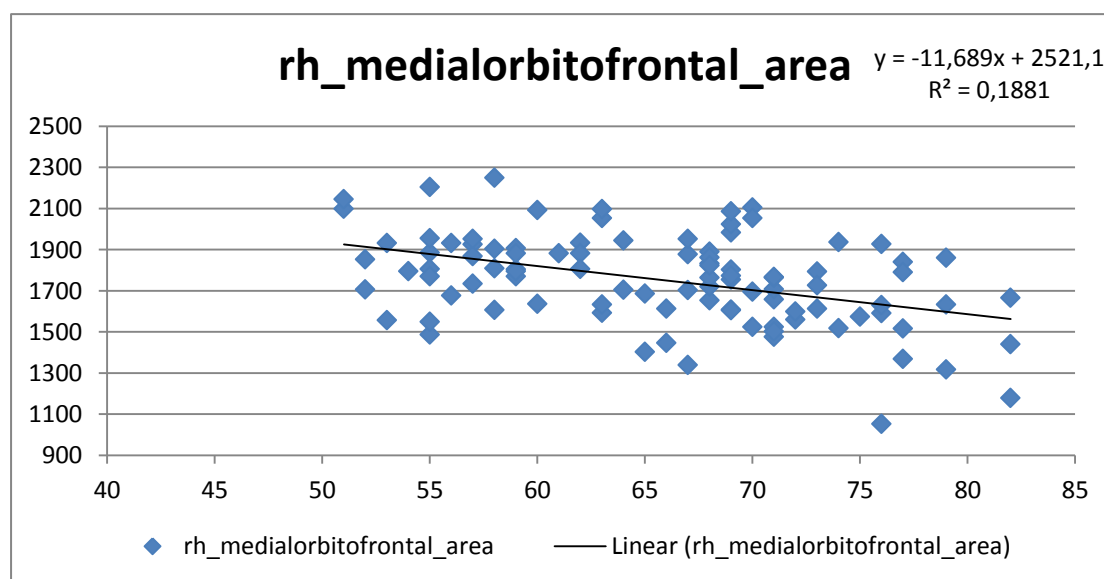


Gráfico 1 - Comportamento da área na região medialorbitofrontal direita para o grupo em estudo

Para as restantes tabelas da área conseguidas e colocadas no anexo A verifica-se as mesmas ilações que são uma diminuição da área com a idade e coerências das estruturas cerebrais onde a diminuição da área se demonstra significativa pelos dois métodos.

5.1.2 Espessura cortical

Para efetuar o estudo do comportamento da espessura cortical com a idade nas diversas regiões cerebrais efetuou-se os estudos através do GLMfit e do método convencional obtendo-se as seguintes tabelas.

Tabela 4- Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software GLM FIT na Tabela Aparc2009 no hemisferio direito.

Estruturas Cerebrais	Declive
G_and_S_cingul-Ant	0,00032
rh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_thickness	0,039628
rh_G_and_S_cingul-Mid-Post_thickness	0,001377
rh_G_oc-temp_lat-fusifor_thickness	0,02421
rh_G_precuneus_thickness	0,003589
rh_G_rectus_thickness	0,012246
rh_G_temp_sup-Plan_polar_thickness	-0,019143
rh_S_calcarine_thickness	-0,010666
rh_S_oc_middle_and_Lunatus_thickness	-0,002891
rh_S_occipital_ant_thickness	-0,040832
rh_S_pericallosal_thickness	0,038905
rh_S_suborbital_thickness	0,00354
rh_S_subparietal_thickness	0,022131

Tabela 5 - Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software Método convenciona na Tabela Aparc2009 no hemisfério direito

Estrutura Cerebral	Declive
rh_G_and_S_cingul-Ant_thickness	0,000321
rh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_thickness	0,039686
rh_G_and_S_cingul-Mid-Post_thickness	0,001383
rh_G_oc-temp_lat-fusifor_thickness	0,024304
rh_G_precuneus_thickness	0,003599
rh_G_rectus_thickness	0,012276
rh_G_temp_sup-Plan_polar_thickness	-0,019135
rh_S_calcarine_thickness	-0,010636
rh_S_oc_middle_and_Lunatus_thickness	-0,002885
rh_S_occipital_ant_thickness	-0,040783
rh_S_pericallosal_thickness	0,038944
rh_S_suborbital_thickness	0,003538

Pela análise das Tabela 4 e Tabela 5, verifica-se que os resultados são coerentes entre ambos os métodos, isto é as regiões que se demostram significantes são as mesmas e apresentam o mesmo tipo de correlação. Na análise desta variável verifica-se que existem ambas as correlações quer positivas quer negativas isto pressupõem que existem regiões cerebrais, onde a espessura cortical aumenta e outra onde esta sofre uma atrofia. Isto encontra-se em concordância com os dados bibliográficos obtidos por Lazer, Fischl e Hogstrom (Lazar, et al., 2005) (Fischl & Dale, 2000) (Hogstrom, Westlye, Walhovd, & Fjell, 2013).

O único atlas em que só se verificam apenas correlações negativas é o aparc direito. Mais um vez também se verifica que o número de regiões que se obtêm através da utilização dos atlas do aparc 2009 são em maior número que as compradas com as obtidas através do aparc, esta situação é esperada uma vez que os atlas do aparc2009 efetua uma maior divisão do encéfalo, situação esta que provoca o surgimento de maior número de regiões analisadas, uma vez que aparc2009 apresenta uma divisão do cérebro em 74 regiões contra as 34 obtidas através do atlas aparc. Verifica-se também total concordância dos resultados obtidos entre os dois métodos, as restantes tabelas referentes ao estudo desta variável encontram-se disponíveis no anexo B.

Para se obter uma melhor perceção das variáveis acima referidas de seguida são apresentados dois gráficos um representante de cada uma das correlações verificadas, sendo estas representativas das regiões que apresentam uma maior fiabilidade, isto é um valor de p mais pequeno que são na região do rh_G_and_S_cingul-Ant_thickness e rh_S_oc_middle_and_Lunatus_thickness.

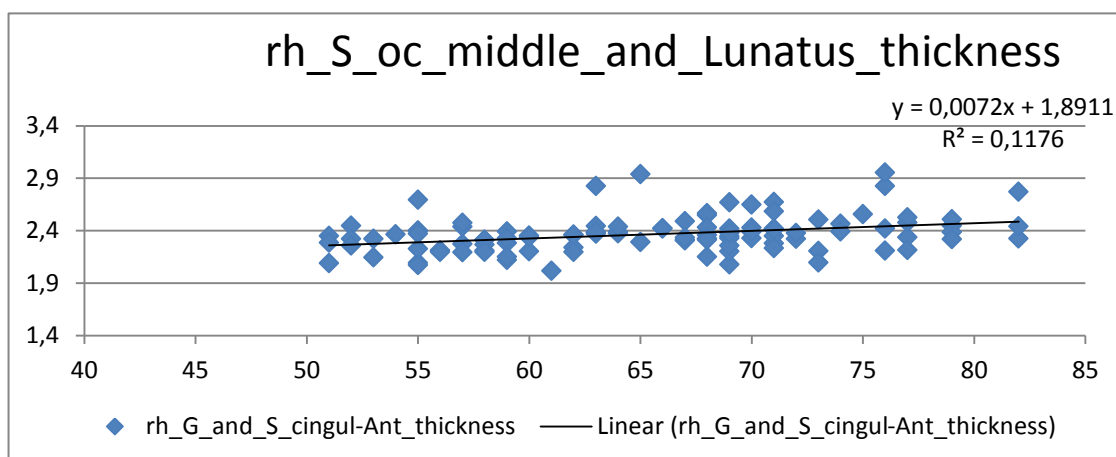


Gráfico 2- Comportamento da espessura cortical na região rh_S_oc_middle_and_Lunatus_thickness direita para o grupo em estudo com correlação negativa.

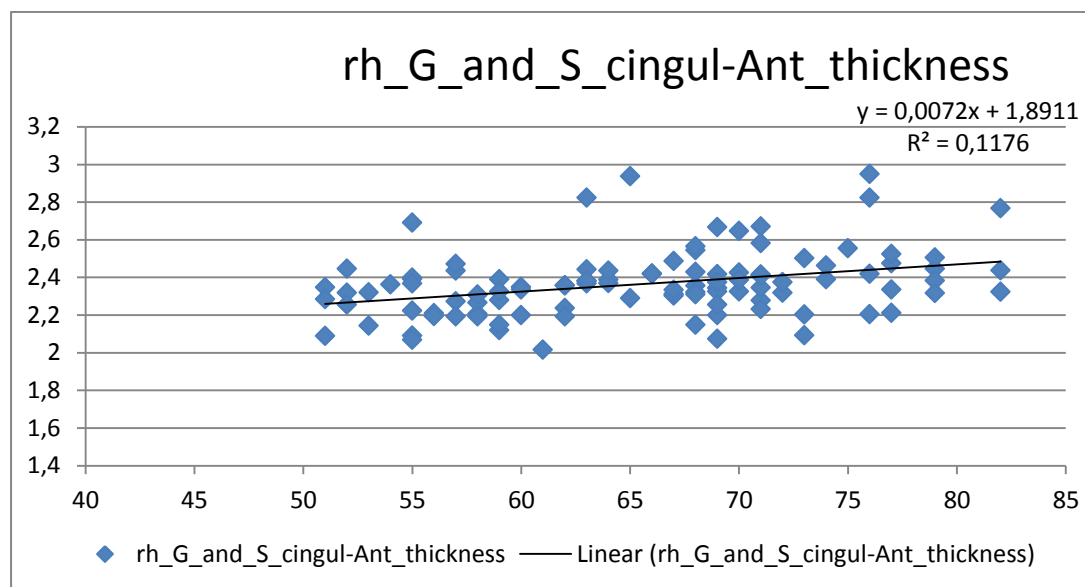


Gráfico 3 - Comportamento da espessura cortical na região rh_G_and_S_cingul-Ant_thickness direita para o grupo em estudo com correlação positiva.

Através da análise dos Gráfico 3 e Gráfico 3 verifica-se que os valores das correlações apresentam comportamento distinto, esta situação pode ser verificada devido ao valor de declive da linha de tendência criada a partir dos valores do gráfico. O primeiro apresenta um declive negativo o que pressupõe uma diminuição da espessura cortical com a idade, o segundo demonstra um declive positivo o que representa a aumento da espessura cortical com a idade.

5.1.3 Volume

Para a efetuação do estudo, da evolução dos volumes cerebrais de cada uma das regiões recorrendo às aplicações acima referidas foram obtidas várias tabelas, através da comparação direta das tabelas conseguidas verifica-se a existência de algumas diferenças nas regiões obtidas. De seguida será demonstrada apenas uma tabela de comparação para o leitor ter uma melhor perceção da análise realizada.

Tabela 6- Regiões cerebrais estatisticamente relevantes utilizando o software GLM
FIT na Tabela Aparc2009 no hemisferio direito

Estrutura Cerebral	Declive
rh_G_and_S_cingul-Ant_volume	-0,032210688
rh_G_and_S_cingul-Mid-Post_volume	-0,020844909
rh_G_cingul-Post-ventral_volume	-0,010914403
rh_G_front_inf-Triangul_volume	-0,022284351
rh_G_insular_short_volume	-0,013899526
rh_G_occipital_sup_volume	-0,04931738
rh_G_pariet_inf-Supramar_volume	-0,012882496
rh_G_subcallosal_volume	-0,001156112
rh_G_temp_sup-Plan_polar_volume	-0,001954339
rh_G_temp_sup-Plan_tempo_volume	-0,023496328
rh_G_temporal_inf_volume	-0,014421154
rh_S_collat_transv_post_volume	-0,000841395
rh_S_front_middle_volume	-0,038106582
rh_S_interm_prim-Jensen_volume	-0,019408859
rh_S_intrapariet_and_P_trans_volume	-0,004064433
rh_S_oc_middle_and_Lunatus_volume	-0,031550046
rh_S_oc-temp_lat_volume	-0,038282474
rh_S_oc-temp_med_and_Lingual_volume	-0,001127197
rh_S_orbital-H_Shaped_volume	-0,001282331
rh_S_temporal_inf_volume	-1,90985E-06
rh_S_temporal_sup_volume	-0,020183664

Tabela 7- Regiões cerebrais estatisticamente interessante utilizando o software
Método convencional na Tabela Aparc2009 no hemisfério direito

Estrutura Cerebral	Declive
rh_G_and_S_cingul-Ant_volume	-0,04735838
rh_G_cingul-Post-ventral_volume	0,015022621
rh_G_insular_short_volume	-0,02451694
rh_G_pariet_inf-Supramar_volume	-0,029131866
rh_G_subcallosal_volume	-0,000447858
rh_G_temp_sup-Plan_polar_volume	-0,006719796
rh_G_temp_sup-Plan_tempo_volume	0,029498269
rh_G_temporal_inf_volume	-0,01199719
rh_S_collat_transv_post_volume	-0,001729218
rh_S_front_middle_volume	-0,029322387
rh_S_interm_prim-Jensen_volume	-0,032956626
rh_S_intrapariet_and_P_trans_volume	-0,028131081
rh_S_oc_middle_and_Lunatus_volume	-0,04134137
rh_S_oc-temp_med_and_Lingual_volume	-0,003781351

Análise dos Resultados

rh_S_orbital-H_Shaped_volume	-0,00373476
rh_S_temporal_inf_volume	-1,33E-06
rh_S_temporal_sup_volume	-0,044583559

Através da observação das Tabela 6 e Tabela 7, verifica-se que número de regiões que apresentavam alterações de volume significativas usando o GLM Fit são maiores que as conseguidas utilizando o método convencional. Esta situação deve-se ao fato da diferente utilização do volume intracraniano. Como já foi referido no capítulo anterior o GLMFit utiliza o volume intracraniano como regressor o que faz com que a divisão das regiões cerebrais pelo volume intracraniano seja feito de forma equilibrada enquanto que no método convencional estas regiões são divididas de igual forma pelo valor do volume intracraniano, esta última prática confere alguns erros na determinação das regiões, originando a situação acima descrita. Os resultados obtidos estão em consonância com o esperado uma vez que as regiões reportadas são as mesmas que são conseguidas por alguns autores que executam estudos sobre esta temática como é possível observar nos estudos de (Raz, et al., 2005), (Driscoll, Davatzikos, An, Wu, Shen, & Resnick, 2007) e de (Saykin , et al., 2006). É importante referir que as regiões encontradas não são necessariamente as mesmas entre todas as referências conseguidas, todavia estas diferenças acontecem devido às discrepâncias entre os grupos em análise, que assumem diferenças entre o número de indivíduos utilizados e entre as condições dos indivíduos que comporta sempre algum condicionamento aos resultados obtidos.

A percentagem de regiões relevantes conseguidas utilizando os dois métodos para cada um dos hemisférios nos diferentes mapas é demonstradas na Tabela 8.

Tabela 8- Percentagem de estruturas relevantes obtidas pelos diferentes métodos

Hemisfério	Mapa	Método	Percentagem de estruturas relevantes (%)
Direito	Aparc	GLM FIT	32
Direito	Aparc	Método Convencional	18
Direito	Aparc 2009	GLM FIT	28
Direito	Aparc209	Método Convencional	23
Esquerdo	Aparc	GLM FIT	24
Esquerdo	Aparc	Método Convencional	12
Esquerdo	Aparc 2009	GLM FIT	16
Esquerdo	Aparc 2009	Método Convencional	11

Análise dos Resultados

Através da análise da tabela acima apresentada verifica-se que a percentagem de regiões obtidas utilizando o GLMFit é maior em todas as situações analisadas, tal situação demonstra que este método é mais eficaz na determinação das regiões relevantes, pois é mais coerente na análise do volume intracraniano e por isso comete menos erros na determinação das regiões com relevância para o estudo efetuado.

Outra situação igualmente esperada e sustentada pelos dados bibliográficos é a diminuição do volume das regiões cerebrais com a idade, esta situação é conseguida uma vez que todos os valores de p apresentam valor negativo o que infere que o declive da linha de tendência das regiões observadas seja negativa, o que tal como nas análises anteriormente efetuadas indica uma diminuição do volume com a idade tal situação pode ser observada através da visualização do Gráfico 4.

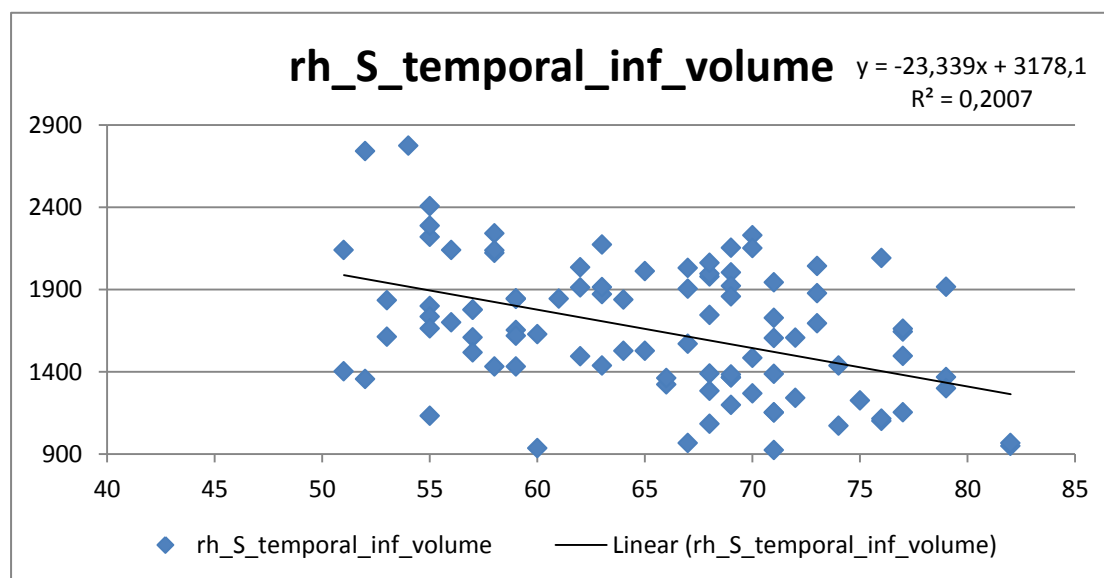


Gráfico 4- Comportamento da espessura cortical na região rh_S_temporal_inf_volume direita para o grupo em estudo com correlação negativa.

Como já foi referido no capítulo anterior para provar que ambos os métodos são legitimamente comparados era necessário efetuar a comparação dos valores de Fisher's de cada um dos métodos utilizados, obtendo-se assim os resultados presentes na Tabela 9.

Tabela 9- Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atlas par do hemisfério direito

Estrutura cerebral	Z	P
rh_bankssts_volume	-0,199796268	0,84163992
rh_caudalanteriorcingulate_volume	-0,254128102	0,799396594
rh_caudalmiddlefrontal_volume	-0,189723951	0,849525452
rh_cuneus_volume	-0,111687106	0,911071503
rh_entorhinal_volume	-0,113280918	0,909807845
rh_fusiform_volume	-0,114894946	0,908528391
rh_inferiorparietal_volume	-0,325839734	0,744545614
rh_inferiortemporal_volume	-0,093281883	0,925679624
rh_isthmuscingulate_volume	-0,147605896	0,882653802
rh_lateraloccipital_volume	-0,198438966	0,842701633
rh_lateralorbitofrontal_volume	-0,54941379	0,582721513
rh_lingual_volume	-0,25251165	0,80064561
rh_medialorbitofrontal_volume	-0,386396995	0,699202675
rh_middletemporal_volume	-0,262162248	0,793196357
rh parahippocampal_volume	-0,193353252	0,846682324
rh_paracentral_volume	-0,246253376	0,8054861
rh_parsopercularis_volume	-0,450011671	0,652702026
rh_parsorbitalis_volume	-0,528737316	0,596987687
rh_parstriangularis_volume	-0,376511438	0,706536714
rh_pericalcarine_volume	-0,246447435	0,80533589
rh_postcentral_volume	-0,270176659	0,787024349
rh_posteriorcingulate_volume	-0,274758281	0,783501952
rh_precentral_volume	-0,436827981	0,662236105
rh_precuneus_volume	-0,226799287	0,820579818
rh_rostralanteriorcingulate_volume	-0,135321742	0,892357496
rh_rostralmiddlefrontal_volume	-0,130417904	0,896235802
rh_superiorfrontal_volume	-0,446730559	0,655069615
rh_superiorparietal_volume	-0,418237122	0,675773757
rh_superiortemporal_volume	-0,481256524	0,630334192
rh_supramarginal_volume	-0,517978182	0,604473492
rh_frontalpole_volume	-0,280508357	0,779087515
rh_temporalpole_volume	-0,469397237	0,638785723
rh_transversetemporal_volume	-0,445512588	0,655949365
rh_insula_volume	-0,294910097	0,768062559

Apenas se apresenta a tabelas referente a um dos atlas estando as restantes no anexo D uma vez que as conclusões retiradas são idênticas em cada uma das tabelas. Verifica-se que os valores da correlação de Fiher's apresentam altos valores de significância

Análise dos Resultados

sendo o valor mais baixo conseguido de cerca de 0.4, esta situação demonstra que os valores conseguidos apresentam uma relevância de 40%, isto é, a probabilidade de obter os valores por coincidência é de 40%, o que faz com que estas diferenças sejam descartadas e não consideradas como relevantes. Todavia ainda assim se estabeleceu um novo limite de relevância de 0.6 para assim se conseguir ter uma percepção se as diferenças conseguidas são em grande número obtendo-se assim a seguinte tabela.

Tabela 10- Número de estruturas cerebrais que apresenta significância inferior a 0.6

Hemisfério	Mapa	Nº de estruturas com $p < 0,6$
Direito	Aparc	2
Direito	Aparc 2009	4
Esquerdo	Aparc	3
Esquerdo	Aparc 2009	4

Por análise da Tabela 10 verifica-se que o número de estruturas encontradas é muito baixa mesmo quando considerado um valor de significância tão elevado, esta situação prova que ambos os métodos utilizados se apresentam credíveis para os estudos efetuados, contudo o GLMFit é sempre uma mais-valia uma vez que este abarca o comportamento de cada região com o volume intracraniano ao contrário do método convencional que infere que todas as regiões cerebrais aumentam de igual forma com o aumento deste.

5.2

Análises por Vóxeis

Como já foi mencionado no capítulo anterior para se efetuar o estudo dos vértices recorreu-se a duas aplicações informáticas. Contudo a comparação direta destes dois métodos é complicada uma vez que a base de funcionamento é totalmente diferentes. Assim sendo efetuaram-se dois tipos de análises uma onde se verificavam concordância de vértices e de estruturas e outra onde só se efetuava o estudo tendo em conta a concordância das regiões obtidas.

5.2.1 Qdec

Através deste software foram analisados as seguintes variáveis, espessura cortical, área e volume, estudando o seu comportamento com a idade. Os resultados obtidos

Análise dos Resultados

apresentam algumas incoerências e encontram-se ao contrário do esperado uma vez que, a maioria das correlações são positivas traduzindo assim uma aumento das variáveis em estudo com a idade. Como foi anteriormente referenciado este software apresenta como resultado final imagens cerebrais onde são destacadas os picos com correlações positivas a cor de laranja e as correlações negativas a azul. Obtendo-se assim as seguintes representações cerebrais.

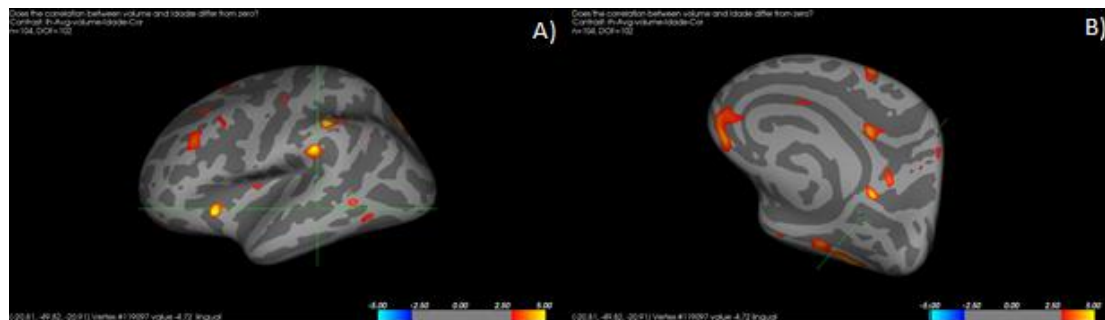


Ilustração 28- A) Volume esquerdo B) Volume direito conseguidas através do Qdec

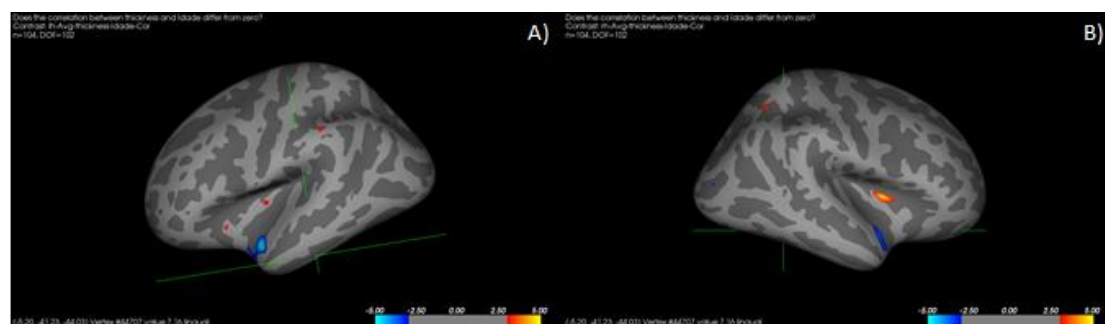


Ilustração 29- A) Espessura cortical esquerda B) Espessura cortical direita conseguidas através do Qdec

Análise dos Resultados

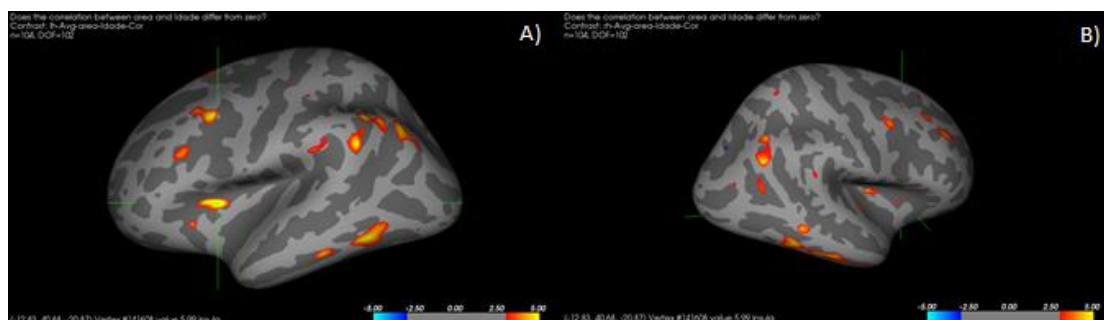
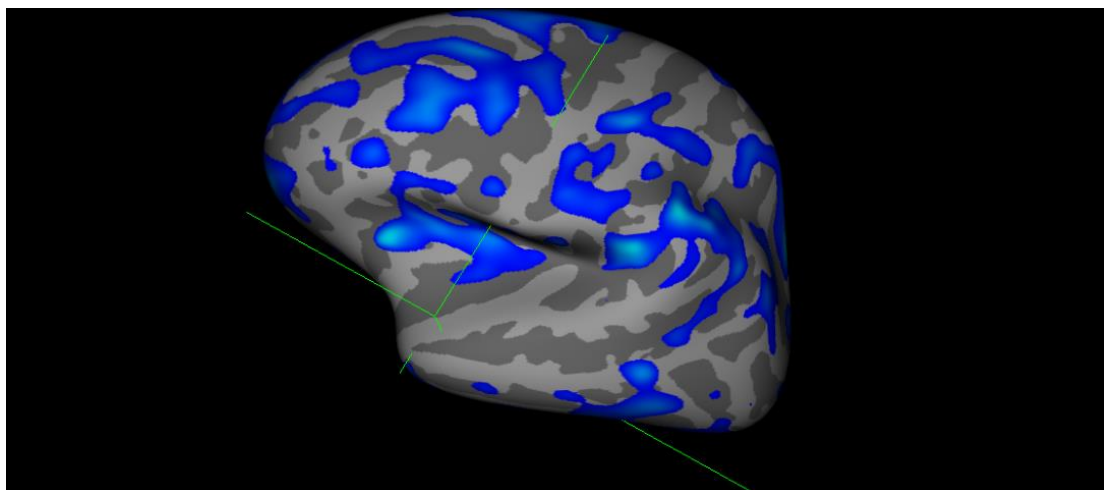


Ilustração 30- A) Área esquerda B) Área direito conseguidas através do Qdec

Através da observação das Ilustração 28, Ilustração 29 e

Ilustração 30 acima apresentadas é possível perceber que as correlações obtidas são na sua grande maioria positivas o que indica um aumento das variáveis em estudo com a idade. Todavia é necessário ter em atenção que a análise efetuada não tem em atenção as regiões mas sim determina os clusters onde a variável em estudo se apresenta significativa, enquanto que nas análises por regiões se efetua uma média dos valores de todos os vóxeis que constituem essa região por isso não é possível efetuar uma analogia direta entre os dois estudos. Assim e devido ao facto de se utilizar um valor de significância elevado 0.001, pode concluir-se que apesar de algumas estruturas dos vóxeis mais significativos apresentarem correlação positiva a média deles é negativa principalmente para o caso do volume e da área. Verifica-se também que se reduzir o valor de significância para 0.1 se verifica um aumento exponencial das regiões com declive negativo, como é possível observar na Ilustração 31, que foi conseguida a título de exemplo para ajudar o leitor a perceber toda a situação acima descrita.



Análise dos Resultados

Ilustração 31- Imagem do Qdec das correlações negativas para o volume com um valor de significância de 0.1

Outra hipótese que pode em parte justificar os resultados obtidos é a diminuta escala de idades utilizada o que faz com que não sejam encontradas diferenças muito significativas entre os indivíduos em estudo, bibliograficamente este tipo de estudos é efetuado recorrendo a grupo de indivíduos que apresentem um largo espectro de idades de forma a se conseguir obter diferenças significativas entre eles.

Utilizando este software foram conseguidos os seguintes Clusters para cada uma das variáveis em estudo presentes na Tabela 11.

Tabela 11 Número de Clusters obtidos na utilização do Qdec

Variável em estudo	Nº de clusters encontrados	Nº de correlações positivas	Nº correlações negativas
Área direita	37	32	5
Área esquerda	25	25	0
Volume direito	32	30	2
Volume esquerdo	31	31	0
Espessura cortical direita	16	13	3
Espessura cortical esquerda	35	23	12

5.2.2 Spm8

O outro software que foi utilizado no presente estudo foi Spm8, a partir deste é apenas possível retirar inferências sobre o volume obtendo-se assim os seguintes resultados.

Tabela 12- Dados obtidos através da utilização do SMP8

Tipo de Correlação	Nº de Clusters	Nº de Picos
Negativa	20	30
Positiva	8	15

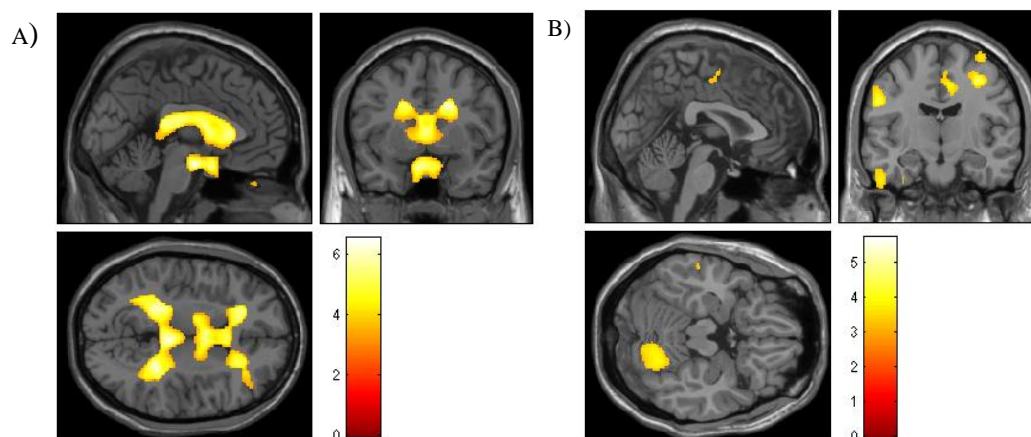


Ilustração 32- A) Correlações positivas conseguidas pelo SPM8; B) Correlações negativas conseguidas pelo SPM8

Através da análise da Tabela 12 e Ilustração 32, pode-se verificar que a maioria dos vóxeis encontrados apresentam uma correlação negativa, tal situação já se encontra em conformidade com o esperado.

Após a obtenção dos vértices através do SPM8 é necessário perceber a que regiões cerebrais estes vértices se referem. Através da função `cuixufindstructure` conseguida no

URL:

<http://www.alivelearn.net/wp-content/uploads/2012/09/cuixuFindStructure.m>, é possível obter as regiões onde os

vóxeis se encontram. Após a aplicação do programa obteve-se os seguintes resultados, para a correlação positiva apenas 7 % dos vóxeis encontrados apresentam correlação direta com o atlas, ou seja apenas um dos quinze vóxeis conseguidos apresenta correlação direta, no que se refere à correlação negativa 87% dos vóxeis apresentam correlação direta com o atlas, ou seja, 26 dos 30 vóxeis conseguidos apresentam-se sobre regiões conhecidas. Os vóxeis que não estavam associados a qualquer região foram então enquadrados na região mais próxima do local onde inicialmente estavam.

5.2.3 Comparação

Como já foi referenciado no capítulo anterior para se conseguir estabelecer uma comparação entre os dados oriundos do Qdec e do Smp8 é necessário garantir que os vóxeis se apresentam segundo o mesmo tipo de coordenadas, para isso efetua-se a

Análise dos Resultados

conversão das coordenadas do Qdec de Talairach para MNI. Mais uma vez importa referir que o tipo de comparação efetuada é muito intuitiva e bastante adoc, uma vez que os métodos utilizados pelas aplicações informáticas são completamente distintos apresentando sensibilidades completamente diferenciadas o que faz com que se obtenham resultados diferentes utilizando cada uma das aplicações.

Uma vez que se pretende efetuar uma análise por regiões é importante para além de se obter a conversão das coordenadas dos dados oriundos do Qdec garantir que a obtenção das regiões que serviram de comparação sejam obtidas segundo o mesmo mapa, no presente caso segundo o Atlas ALL. Assim e uma vez que os dados oriundos do Qdec apresentam a região onde o vóxel se enquadra é interessante perceber então se os atlas apresentam diferenças muito significativas. Para isso efetuou-se uma comparação entre as regiões obtidas diretamente do Qdec e as conseguidas quando se passa essas coordenadas para o Atlas ALL, assim sendo obteve-se as seguintes diferenças, para o volume do lado esquerdo 41% das regiões encontradas apresentam igual correlação, isto é 13 em 31 das regiões definidas, relativamente ao volume direito foram encontradas 15 regiões iguais nos 32 vóxeis conseguidos ou seja 47% dos vóxeis conseguidos apresentam-se na mesma região em ambos os Atlas. Outra situação que se deve ter em atenção é que nem todos os vóxeis oriundos do Qdec se apresentam sobre uma região definida no Atlas ALL, tendo nestes casos se procedido de forma análoga aos vóxeis oriundos do SPM8 que apresentavam o mesmo problema. Verifica-se também que a percentagem de vóxeis que não encontram correspondência no Atlas ALL, é bastante superior nos dados oriundos provenientes do SPM8, tal situação demonstra as diferenças entre os métodos, podendo levar a inferir que os dados provenientes deste software sejam menos rigorosos comparativamente aos dados provenientes do Qdec, tal situação pode ser justificada pelos graus de liberdade que cada uma aplicação apresenta durante o pré-processamento das imagens.

A primeira comparação efetuada com os resultados obtidos foi uma análise por vóxeis e aqui de forma adoc, estabeleceu-se que para cada umas das coordenadas poderia apenas existir uma diferença de 8 mm, tendo que os vóxeis pertencer há mesma região para se poder efetuar a comparação. Inicialmente esta análise teria por base também os valores de T como uma das co-variáveis em estudo, todavia estes valores apresenta-se invertidos, isto é, no spm8 os valores são negativos e no Qdec os valores

Análise dos Resultados

são positivos ou o inverso, o que significa que as correlações obtidas são inversas e por isso não se pode efetuar qualquer tipo de comparações tendo em conta as correlações obtidas. Esta situação sustenta a hipótese que o Qdec possivelmente troca empiricamente as correlações obtidas. Assim os resultados obtidos com a efetuação da análise acima descrita encontra-se apresentados na Tabela 13.

Tabela 13- Resultados da comparação com os dados do SPM 8 e do Qdec, por máximo de distância entre os voxels

Smp8				Qdec			
Coordenadas			Regiões	Coordenadas			Regiões
X	Y	Z		X2	Y2	Z4	
-38	-21	55	Precentral esquerdo	-33	-19	47	Precentral
9	-15	45	Cingulum_Mid direito	7	-23	42	Cingulum_Mid
6	-6	58	Supp_Motor_Area direito	6	-13	60	Supp_Motor_Area
-14	-70	-11	Lingual esquerdo	-14	-74	-6	Lingual
-8	-67	7	Calcarine esquerdo	-8	-72	7	Calcarine

Através da observação da tabela apresentada verifica-se que apenas foram respeitadas as condições impostas em cinco das quarenta e cinco comparações efetuadas, significando que apenas 11% das comparações realizadas respeitam as condições estabelecidas.

Uma vez que os métodos se demostram intrinsecamente distintos e como os dados provenientes do Qdec sofrem algumas modificações podendo introduzir a estes alguns erros, é necessário aumentar os graus de liberdade da análise efetuada, assim independentemente da distância a que os vóxeis se encontram esta análise recai no estudo sobre as regiões encontradas, isto é, ver se existem vóxeis encontrados pelos dois métodos na mesma região, os resultados obtidos com esta comparação apresentam-se na Tabela 14.

Tabela 14- Resultados da comparação com os dados do SPM 8 e do Qdec por regiões.

Smp8				Qdec			
Coordenadas			Regiões	Coordenadas			Regiões
X	Y	Z		X	Y	Z	
-38	-21	55	Precentral esquerdo	-33	-19	47	Precentral
-54	-13	33	Postcentral esquerdo	-53	-18	15	Postcentral

Análise dos Resultados

36	0	52	Front_Mid direito	23	52	33	Frontal_Mid
21	-99	-5	Calcarine direito	11	-56	11	Calcarine
9	-15	45	Cingulum_Mid direito	7	-23	42	Cingulum_Mid
6	-6	58	Supp_Motor_Area direito	6	-13	60	Supp_Motor_Area
26	-61	-14	Fusiform direito	34	-10	-40	Fusiform
17	-76	-11	Lingual direito	26	-57	-3	Lingual
-20	-69	33	Occipital_Sup esquerdo	-22	-82	33	Occipital_Sup
-14	-70	-11	Lingual esquerdo	-14	-74	-6	Lingual
11	-49	22	Precuneos direito	6	-71	38	Precuneus
-33	-9	-36	Fusiform esquerdo	-32	-40	-25	Fusiform
-8	-67	7	Calcarine esquerdo	-8	-72	7	Calcarine
41	-43	67	Postcentral direito	46	-29	39	Postcentral
-9	-58	-2	Lingual esquerdo	-21	-54	-12	Lingual
21	-18	31	Cingulum_Mid direito	7	-31	42	Cingulum_Mid
36	51	-23	Frontal_Mid_Orb direito	29	56	-5	Frontal_Mid_Orbital
-3	44	-38	Rectus esquerdo	-5	57	-20	Rectus

Por observação da Tabela 14, verifica-se que existe correspondência de estruturas em apenas dezoito dos quarenta e cinco vértices analisados, ou seja, a correspondência dos dois softwares nesta análise é de 40%.

Uma vez que esta é a análise com maiores graus de liberdade, os resultados por ela obtidos, demonstram a total incompatibilidade dos métodos o que impede uma comparação direta e objetiva entre eles, outro fator que credibiliza esta diferença é mesmo o número de clusters encontrados pelos diferentes métodos, para a mesma significância, neste caso 0.001%.

Como a presente comparação nunca foi efetuada, não é possível estabelecer uma comparação dos resultados obtidos com os dados bibliográficos, pois estes são inexistentes, todavia uma possível explicação desta ausência de dados é sem dúvida o facto das comparações estabelecidas serem impraticáveis, pois os resultados são incoerentes.

Capítulo 6 Conclusões e Trabalho Futuro

Ideias Chave

- O volume e a área das regiões cerebrais diminui com a idade;
- Os resultados encontrados encontram-se concordantes com o esperado por isso as análises por regiões foram correctamente efetuadas;
- Na análises por voxels as comparações não podem ser efetuadas porque os métodos utilizados são intrinsecamente distintos apresentado diferentes algoritmos de análise;

Os cuidados de saúde apresentaram um enorme desenvolvimento com o aparecimento das TI e da IM. Uma das áreas que se demonstrou bastante dependente destas tecnologias é sem dúvida a neuroimagem uma vez que esta se encontra intimamente relacionada com o desenvolvimento de aplicações informáticas demonstrando total dependência destas em todas as etapas pertencentes à neuroimagiologia.

O estudo da parte estrutural do cérebro é sem dúvida algo muito importante e que pode fornecer aos profissionais de saúde informações bastante significativas no diagnóstico de algumas das patologias cerebrais mais severas.

São inúmeras as técnicas que permitem o estudo da integridade das estruturas anatómicas do cérebro, todavia a maioria das aplicações existente atualmente apresentam como maior funcionalidade a investigação o que condiciona em muito a sua utilização destas pelos profissionais de saúde. Apresentando também um pré processamento demorado das imagens o que torna todo o processo moroso e muitas vezes impraticável para as necessidades do sistema de saúde.

Através dos estudos realizados verifica-se uma enorme coerência entre os métodos utilizados na determinação das regiões cerebrais onde se detetam diferenças significativas com a idade. Os resultados obtidos também se encontram paralelamente coerentes quando comparados com pesquisa bibliográfica efetuada o que faz inferir

Análise dos Resultados

que resultados obtidos estão de acordo com o esperado. Outra base de sustento para esta situação é o conhecimento atual que existe do comportamento das estruturas cerebrais com o envelhecimento. O cérebro como qualquer outro órgão do corpo humano demonstra desgaste com idade, neste órgão o desgaste é verificado através da atrofia cerebral por isso será perceptível perceber que a área e o volume cerebrais devem apresentar uma diminuição com idade situação que foi verificada no estudo efetuado.

Outro problema que pode surgir aquando da comparação do volume cerebral entre indivíduos diferentes é sem dúvida o volume intracraniano. Quando se efetua este tipo de análises é importante garantir que o volume intracraniano se apresenta considerado uma vez que este varia de pessoa para pessoa e por isso a comparação direta dos resultados obtidos seria errada e não coerente. A maioria das aplicações informáticas que efetuam este tipo de análises já apresenta esta normalização intrínseca, facilitando em muito a função ao operador de dados que apenas tem que se certificar que os efeitos provocados por esta variável são retirados aquando da realização da análise.

Já o estudo efetuado sobre a análise por vóxeis não demonstrou resultados tao coerentes como o anterior. Os resultados obtidos pelas aplicações informáticas analisadas são pouco concordantes mesmo quando se efetuam análises com elevados graus de liberdade. A principal justificação para não concordância dos resultados obtidos é mesmo as diferenças intrínsecas associadas as aplicações utilizadas, que efetuam esta análise de forma completamente distinta apresentado mesmo diferentes algoritmos internos com diferentes considerações. Outra situação que impossibilitou uma análise mais coerente desta variável é o facto desta variável ainda se apresentar pouco explorada pelo diversos autores e por isso o conhecimento sobre este tipo de análises ainda é muito diminuto e deficitário.

6.1

Trabalho Futuro

Após a realização da presente dissertação, verificou-se que o trabalho efetuado decorreu com normalidade e que as conclusões registadas são deverás importantes e

Análise dos Resultados

preponderantes. Todavia devido à limitação de tempo verificado não foi possível efetuar mais análises.

Após a validação dos resultados conseguida durante a dissertação seria bastante interessante efetuar o estudo de outras variáveis que ainda não se encontram muito escrutinadas pelos autores de forma a se conseguir efetuar uma análise inovadora e revolucionaria. São muitos os aspetos que podem demonstrar importância nesta análise contudo na minha opinião seria muito interessante fazer a monitorização de uma demência, isto é, estudar um grupo de pessoas que apresentam uma mesma doença degenerativa e que se encontrem em diferentes estádios de evolução. Através da comparação dos resultados obtidos seriam perceptíveis quais as regiões cerebrais que apresentam mais degeneração com a demência associada bem como o comportamento destas com o tempo facilitando assim a atuação dos profissionais de saúde pois estes teriam uma noção mais concreta do comportamento da doença em estudo.

Outra situação importante seria a implementação da análise estrutural da RM à aplicação BrainCAT. Esta aplicação foi desenvolvida pelo grupo de investigação no qual a minha dissertação está integrada e têm como principal objetivo tornar mais simples e fiável todas as análises passíveis de serem efetuadas utilizando as imagens provenientes da RM. No momento atual esta ainda se encontra em desenvolvimento e apresenta funcionalidades para a RMf, daí que com a integração destas potencialidades a aplicação ficaria mais completa e funcional podendo assim responder de forma mais eficaz às problemáticas que possam surgir.

Referências

- Ashburner , J., & Friston, K. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. In *NeuroImage* (pp. 805-821).
- CUNHA, H. (2010). Estudo da Técnica da VBM em imagens re Ressonância Magnética de Cerebros com Lesões .
- Dahnke , R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2012). Cortical thickness and central surface estimation. In *NeuroImage* (pp. 336–348).
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., & Resnick, S. (2007). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*, 1906-1913.
- Fischl , B., & Dale , A. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images . 11050-11055.
- Giuliania, N. R., Calhouna, V. D., Pearlsona, G. D., Francis, A., & Buchanand, R. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest:. In *Schizophrenia Research*.
- Hahn, H., Lentschig, M., Deimlingc, M., Terwey, B., & Peitgen, H.-O. (2001). MRI-based volumetry of intra- and extracerebral liquor spaces. *International Congress Series 1230*, (pp. 401-407).
- Hutton, C., De Vita, E., Ashburner, J., Deichmann, R., & Turn, R. (2008). Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*, 1701–1710.
- Lazar, S., Kerr, C., Wasserman, R., Gray, J., Greve, D., Treadway, M., et al. (2005). Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport* , 1893-1897.
- Lerch , J., & Evans, A. (2005). Cortical thickness analysis examined through power analysis and a. In *NeuroImage* (pp. 163– 173).

- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. In *Current Medical Imaging Reviews*.
- Peelle, J., Cusack, R., & Henson, R. (2012). Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging. In *NeuroImage* (pp. 1503-1516). ELSEVIER.
- Pieperhoff, P., Hömke, L., Schneider, F., Habel, U., Shah, N., Zilles, K., et al. (2008). Deformation Field Morphometry Reveals Age-Related Structural Differences between the Brains of Adults up to 51 Years. *The Journal of Neuroscience*, 828-842.
- Prange, M., & Margulies, S. (s.d.). Regional, Directional, and Age-Dependent Properties of the Brain Undergoing Large Deformation.
- Querbes, O., Aubry, F., Lotterier, J.-A., Démonet, J., Duret, V., Puel, M., et al. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*, 2036-2047.
- Stejskal, E., & Tanner, J. (s.d.). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *Journal of Chemical Physics*, 288-292.
- Tanoori, B., Azimifar, Z., Shakibafar, A., & Katebi, S. (2011). Brain volumetry: An active contour model-based segmentation followed by SVM-based classification. In *Computers in Biology and Medicine* (pp. 619–632).
- Thompson, P., Giedd, J., Woods, R., MacDonald, D., Evans, A., & Toga, A. (2000). Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 404.
- Wu, T.-F., Lin, C.-J., & Weng, R. (2004). Probability Estimates for Multi-class Classification by. *Journal of Machine Learning Research*, 975-1005.
- Alan Wee-Chung Liew, A. W.-C., & Yan, H. (2006). Current Methods in the Automatic Tissue Segmentation of 3D Magnetic. In *Current Medical Imaging Reviews*.
- Basser, P., Pajevic, S., Pierpaoli, C., & Duda, J. (2000). In Vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 625-632.

- Blatter, D. D., Bigler, E., Gale, S., Johnson, S., Anderson, C., Burnett, B., et al. (1995). Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR Am J Neuroradiol*, 241-251.
- Bloembergen, N., Purcell, E. M., & Pound, R. V. (1948). Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. *physical review*, 679-711.
- Bookstein, F. (2001). "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. In *NeuroImage* (pp. 1454-1462).
- Brix, G., Kolem, H., Nitz, W., Bock, M., Huppertz, A., Zech, C., et al. (2008). Basics of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy. In M. Reiser, W. Semmler, & H. Hricak, *Magnetic Resonance Tomography* (pp. 3-167). USA: Springer Berlin Heidelberg.
- Campbel, W. M., Sturim, D., Reynolds, D., & Solomonoff, A. (2006). SVM BASED SPEAKER VERIFICATION USING A GMM SUPERVECTOR KERNEL AND NAP VARIABILITY COMPENSATION. *Acoustics, Speech and Signal Processing, 2006. ICASSP 2006 Proceedings. 2006 IEEE International Conference on*, (pp. 96-100).
- Carmichael, O., Aizenstein, H., Davis, S., Beck, J., Thompson, P., Meltzer, C., et al. (s.d.). Atlas-based hippocampus segmentation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In *NeuroImage* (pp. 979-999).
- Conturo, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A., Shimony, J., et al. (1996). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. (pp. 10422-10427). USA: PNAS.
- Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2012). Cortical thickness and central surface estimation. In *NeuroImage* (pp. 336-348).
- Dale, A. M., & Buckner, R. L. (1997). Selective Averaging of Rapidly Presented. *Human Brain Mapping* 5, 329-340.
- Davatzikos, C. (2004). Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. In *NeuroImage* (pp. 15-27).

- Du , A., Schuff , N., Kramer , J., Rosen , H., Gorno-Tempini , M., Rankin , K., et al. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. In *Brain* (pp. 1159-1166).
- Du, A., Schuff, N., Kramer, J., Rosen, H., Gorno-Tempini, M. L., Rankin, K., et al. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. In *Brain* (pp. 1159-1166).
- Fischl, B., Salat , D., Busa, E., Albert , M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. In *Neuron* (pp. 341-355).
- Friston, K., & Ashburner , J. (2004). Generative and recognition models for neuroanatomy. In *NeuroImage* (pp. 20-30).
- Haaacke, E. M., Brown, R. W., Thompson, M. R., & Venkatesan, R. (1999). *Magnetic Resonance Imaging*. USA.
- Hage, M. C., & Iwasaki, M. (2009). Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Ciência Rural*.
- He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2007). Small-World Anatomical Networks in the.
- Hebel, L. C., & Slichter, C. P. (03 de 1959). Nuclear spin relaxation in normal and superconducting aluminum. *Physical Review*, 113, 1504-1519. New York, USA.
- Hogstrom, L., Westlye, L., Walhovd, K., & Fjell, A. (2013). The Structure of the Cerebral Cortex Across Adult Life: Age-Related Patterns of Surface Area, Thickness, and Gyrification. *Cerebral Cortex* , 2521-2530.
- Hui-Fuang , N. (2006). Automatic thresholding for defect detection. In *Pattern Recognition Letters* (pp. 1644–1649). ELSEVIER.
- Iman Aganj, I., Sapiro, G., Parikshak, N., Madsen, S. K., & Thompson, P. M. (2009). Measurement of Cortical Thickness from MRI by Minimum Line Integrals on Soft-Classified Tissue. PubMedic.
- Junior , P. (2008). Medida da espessura cortical com imagens de ressonância magnética: técnica e aplicações na doença de Alzheimer e na polimicrogiria.

- Khalifa, I., Youssif, A., & Youssry, H. (2012). Tissue segmentation Techniques of brain MR Images: A Review. In *International Conference on Intelligent Computational Systems*.
- Kim, J. S., Singh, V., Lee, J. K., Lerch, J., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., et al. (2005). Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. In *NeuroImage* (pp. 210-221). PubMed.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., et al. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 5675-5679.
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., et al. (2007). Bias Between MNI and Talairach Coordinates Analyzed Using the ICBM-152 Brain Template. *Human Brain Mapping*, 1194-1205.
- Lerch, J., Pruessner, J., Hampel, H., Teipel, S., & Evans, A. (2005). Focal Decline of Cortical Thickness in Alzheimer's Disease Identified by Computational Neuroanatomy. *Cereb. Cortex*, 995-1001.
- Mazzola, A. A. (2009). Magnetic resonance: principles of image formation and applications in functional imaging. *Revista Brasileira de Física Médica*, 17-29.
- Mazzola, A. A. (2009). Magnetic resonance: principles of image formation and applications in functional imaging. *Revista Brasileira de Física Médica*, 17-29.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. In *Current Medical Imaging Reviews*.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. In *Current Medical Imaging Reviews*.
- Morey R.A., R., Petty, C., Xu, Y., Hayes, J., Wagner, H., Lewis, D., et al. (2009). A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. In *NeuroImage* (pp. 855-866).

- PEREIRA, J., REIS, A., & MAGALHÃES, Z. (2003). NEUROANATOMIA FUNCIONAL Anatomia das áreas activáveis nos usuais paradigmas em ressonância magnética funcional. *ACTA MÉDICA PORTUGUESA*, 107-106.
- Pykett, I., Buonanno, F. S., Brandy, T. J., Goldman, J., & Pohost, G. (1982). Principles of Nuclear Magnetic Resonance Imaging. *Radiology* 143, 157-168.
- R.L.Lufkin. (1999). *Manual de Ressonância Magnética* . Rio de Janeiro.
- Raz, N., Lindenberger, U., Karen , K. M., Kennedy, K., Head, D., Williamson, A., et al. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy. *Cerebral Cortex*, 1676-1689.
- Richardson, M., Friston, K., Sisodiya , S., & Koepp, M. (1999). Cortical grey matter and benzodiazepine receptors in malformations of cortical development. A voxel-based comparison of structural and functional imaging data. In *Brain* (pp. 1961-1973).
- Rogowska, J. (2009). Overview and fundamentals of medical image segmentation. In *Handbook of medical imaging* (pp. 69-85). USA.
- Salmond, C., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Connelly, A., Gadian, D., & Friston, K. (2002). Distributional Assumptions in Voxel-Based Morphometry. In *NeuroImage* (pp. 1025-1032).
- Saykin , A., Wishart, H., Rabin , L., Santulli , R., Flashman, L., West , J., et al. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*, 834-42.
- Scarpazza, C., Sartori, G., De Simone , M., & Mechelli , A. (2013). When the single matters more than the group: Very high false positive rates in single. In *NeuroImage*.
- Shiee, N., Bazin, P.-L., Ozturk, A., Reich, D. S., Calabresi, P. A., & Pham, D. L. (2010). A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions. In *NeuroImage* (pp. 1524–1535). ELSEVIER.
- Slichter, C. (1989). *Principles of magnetic resonance*. Berlin: Springer.
- Slichter, C. P. (1990). *Principles of Magnetic Resonance*. USA: Springer.

- Smith, H.-J., & Ranallo, F. N. (1989). *A non-mathematical approach to basic MRI*. USA: Medical Physics Pub. Corp.
- Sun, S.-W., Neil, J., & Song, S.-K. (s.d.). Formalin fixation alters water diffusion magnitude but not anisotropy in infarcted brain. *Magn. Reson.*, 1447–1451.
- Symms, M., Schmierer, K., & Yousry, T. A. (2004). A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1235-1245.
- Symms, M., Schmierer, K., & Yousry, T. A. (2004). A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1235-1245.
- Tae, W., Kim, S., Lee, K., Nam, E., & Kim, K. (2008). Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. In *Neuroradiology* (pp. 569-581).
- Tanoori, B., Azimifar, Z., Shakibafar, A., & Katebi, S. (2011). Brain volumetry: an active contour model-based segmentation followed by SVM-based classification. In *Computers in Biology and Medicine* 41 (pp. 619–632). ELSEVIER.
- Tanooria, B., Azimifar, Z., Shakibafar, A., & Katebi, S. (2011). Brain volumetry: An active contour model-based segmentation followed by SVM-based classification. In *Computers in Biology and Medicine* (pp. 619–632). ELSEVIER.
- Tanooria, B., Azimifar, Z., Shakibafar, A., & Katebi, S. (2012). Brain volumetry: An active contour model-based segmentation followed by SVM-based classification. In *Computers in Biology and Medicine* (pp. 619–632). ELSEVIER.
- Tapiola, T., Pennanen, C., Tapiola, M., Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., et al. (2008). MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. In *Neurobiol Aging* (pp. 31-38).
- Tapiola, T., Pennanen, C., Tapiola, M., Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., et al. (2008). MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. In *Neurobiol Aging* (pp. 31-38).

- Teipel, S., Born, C., Ewers, M., Bokde, A., Reiser, M., Möller, H.-J., et al. (2007). Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 13-24.
- Uotani, C., Sugimori, K., & Kobayashi, K. (2006). Association of minimal thickness of the medial temporal lobe with hippocampal volume, maximal and minimal hippocampal length: volumetric approach with horizontal magnetic resonance imaging scans for evaluation of a diagnostic marker for neuroimaging of Al. In *Psychiatry Clin Neurosci.* 60 (pp. 319-326).
- Uotani, C., Sugimori, K., & Kobayashi, K. (2006). Association of minimal thickness of the medial temporal lobe with hippocampal volume, maximal and minimal hippocampal length: volumetric approach with horizontal magnetic resonance imaging scans for evaluation of a diagnostic marker for neuroimaging of Al. In *Psychiatry Clin Neurosci.* 60 (pp. 319-326).
- VILLAFANA, T. (1998). *Fundamental physics of magnetic resonance imaging*. Philadelphia: Radiologic Clinics of North America.
- Wirjadi, O. (2007). Survey of 3D Image Segmentation Methods. In *Technical report*.

Apêndices

Apêndice A – Tabelas Referêntes aos dados da área

Como foi referido ao longo da dissertação foram analisadas todas as tabelas adquiridas pelo freesurfer assim de seguida serão apresentadas as tabelas de aprc e parc2009 para esta variável area utilizando o método convencional e o GLM.

Tabela A-15- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o software Método convencion na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo

Estrutura Cerebral	Declive
lh_bankssts_area	0,015319438
lh_caudalanteriorcingulate_area	0,04033117
lh_cuneus_area	0,021731121
lh_entorhinal_area	0,014365629
lh_fusiform_area	1,89075E-05
lh_inferiorparietal_area	0,000526732
lh_inferiortemporal_area	2,39001E-07
lh_lateraloccipital_area	0,010913685
lh_lateralorbitofrontal_area	0,001944156
lh_lingual_area	0,00054949
lh_medialorbitofrontal_area	0,025948141
lh_middletemporal_area	1,94113E-05
lh_parahippocampal_area	0,008077706
lh_parsopercularis_area	0,011102461
lh_parsorbitalis_area	0,025367668
lh_parstriangularis_area	0,037615288
lh_postcentral_area	0,013973346
lh_posteriorcingulate_area	8,23289E-05
lh_precuneus_area	0,003002465
lh_rostralanteriorcingulate_area	0,006844047
lh_rostralmiddlefrontal_area	0,0003463
lh_superiorfrontal_area	0,001340834
lh_superiorparietal_area	0,002202339
lh_supramarginal_area	0,000606196
lh_frontalpole_area	0,048930478
lh_WhiteSurfArea_area	4,51571E-05

Tabela A-16- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convencional na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo

Estrutura Cerebral	Declive
lh_G_and_S_frontomargin_area	9,65367E-06
lh_G_and_S_subcentral_area	0,028546496
lh_G_and_S_transv_frontopol_area	0,032819005
lh_G_and_S_cingul-Ant_area	0,000325183
lh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_area	0,011497125
lh_G_and_S_cingul-Mid-Post_area	0,003109418
lh_G_cingul-Post-dorsal_area	0,002758046
lh_G_cuneus_area	0,030409089
lh_G_front_inf-Opercular_area	0,024801804
lh_G_front_inf-Triangul_area	0,033651963
lh_G_front_middle_area	0,02635566
lh_G_front_sup_area	0,002155736
lh_G_insular_short_area	0,020884035
lh_G_occipital_middle_area	0,002433282
lh_G_occipital_sup_area	0,008813964
lh_G_oc-temp_lat-fusifor_area	0,001246398
lh_G_oc-temp_med-Lingual_area	0,000208268
lh_G_orbital_area	0,014440551
lh_G_pariet_inf-Angular_area	0,014264548
lh_G_pariet_inf-Supramar_area	0,000906708
lh_G_parietal_sup_area	0,009684242
lh_G_postcentral_area	0,023551445
lh_G_precentral_area	0,035534288
lh_G_precuneus_area	0,008883841
lh_G_rectus_area	0,019804889
lh_G_temp_sup-Lateral_area	0,042273546
lh_G_temp_sup-Plan_polar_area	0,022771033
lh_G_temp_sup-Plan_tempo_area	0,004699021
lh_G_temporal_inf_area	8,77397E-05
lh_G_temporal_middle_area	0,000129554
lh_Lat_Fis-ant-Horizont_area	0,027575099
lh_Lat_Fis-ant-Vertical_area	0,012000308
lh_Pole_temporal_area	0,000211718
lh_S_cingul-Marginalis_area	0,012533253
lh_S_collat_transv_ant_area	0,004379606
lh_S_collat_transv_post_area	0,011888014
lh_S_front_middle_area	0,008596546
lh_S_front_sup_area	0,01987349
lh_S_intrapariet_and_P_trans_area	0,006928841

lh_S_oc_middle_and_Lunatus_area	0,021776594
lh_S_oc_sup_and_transversal_area	0,011813656
lh_S_oc-temp_med_and_Lingual_area	0,000382584
lh_S_orbital-H_Shaped_area	0,004876469
lh_S_postcentral_area	0,049902151
lh_S_suborbital_area	0,005032582
lh_S_temporal_inf_area	6,5275E-07
lh_S_temporal_sup_area	0,012592875
lh_WhiteSurfArea_area	4,51571E-05

Tabela A-17- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando Método Convencion na Tabela Aparc2009 para o hemisfério direito

Estrutura Cerebral	Declive
rh_G_and_S_frontomargin_area	0,000519329
rh_G_and_S_occipital_inf_area	0,03437595
rh_G_and_S_subcentral_area	0,017366153
rh_G_and_S_transv_frontopol_area	0,007144862
rh_G_and_S_cingul-Ant_area	8,36701E-06
rh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_area	0,001072394
rh_G_and_S_cingul-Mid-Post_area	1,28611E-05
rh_G_cingul-Post-dorsal_area	0,001987064
rh_G_cuneus_area	0,005126472
rh_G_front_inf-Opercular_area	0,022481968
rh_G_front_inf-Triangul_area	0,000281481
rh_G_front_sup_area	0,015941653
rh_G_insular_short_area	0,020567868
rh_G_occipital_sup_area	0,000802643
rh_G_oc-temp_med-Lingual_area	0,006057316
rh_G_orbital_area	0,001247136
rh_G_pariet_inf-Angular_area	0,035765809
rh_G_pariet_inf-Supramar_area	0,001318432
rh_G_parietal_sup_area	0,015825241
rh_G_precuneus_area	0,001802697
rh_G_rectus_area	0,005824905
rh_G_subcallosal_area	0,000562595
rh_G_temp_sup-Lateral_area	0,007679334
rh_G_temp_sup-Plan_polar_area	0,007918501
rh_G_temp_sup-Plan_tempo_area	0,004045208
rh_G_temporal_inf_area	9,88121E-05
rh_G_temporal_middle_area	0,001244997
rh_S_cingul-Marginalis_area	0,00124687
rh_S_collat_transv_post_area	0,000343023
rh_S_front_inf_area	0,008375762
rh_S_front_middle_area	0,001675674

rh_S_interm_prim-Jensen_area	0,008933507
rh_S_intrapariet_and_P_trans_area	2,20758E-05
rh_S_oc-temp_lat_area	0,001611151
rh_S_oc-temp_med_and_Lingual_area	3,59228E-05
rh_S_orbital_lateral_area	0,021084486
rh_S_orbital_med-olfact_area	0,009364349
rh_S_orbital-H_Shaped_area	6,31029E-05
rh_S_pericallosal_area	0,012518531
rh_S_suborbital_area	0,016819768
rh_S_subparietal_area	0,014671859
rh_S_temporal_inf_area	7,24882E-08
rh_S_temporal_sup_area	0,000752813
rh_WhiteSurfArea_area	2,83697E-05

Tabela A-18- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando O GLM na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo

Estrutura Cerebral	Declive
lh_bankssts_area	0,01534617
lh_caudalanteriorcingulate_area	0,040364539
lh_cuneus_area	0,021777098
lh_entorhinal_area	0,014387986
lh_fusiform_area	1,89671E-05
lh_inferiorparietal_area	0,00052723
lh_inferiortemporal_area	2,39332E-07
lh_lateraloccipital_area	0,010939564
lh_lateralorbitofrontal_area	0,00194536
lh_lingual_area	0,000550808
lh_medialorbitofrontal_area	0,026001596
lh_middletemporal_area	1,94536E-05
lh parahippocampal_area	0,008090959
lh_parsopercularis_area	0,011117317
lh_parsorbitalis_area	0,025409727
lh_parstriangularis_area	0,03767038
lh_postcentral_area	0,013995873
lh_posteriorcingulate_area	8,24138E-05
lh_precuneus_area	0,003006076
lh_rostralanteriorcingulate_area	0,006854882
lh_rostralmiddlefrontal_area	0,000346737
lh_superiorfrontal_area	0,001342765
lh_superiorparietal_area	0,002208005
lh_supramarginal_area	0,000606736
lh_frontalpole_area	0,048977882
lh_WhiteSurfArea_area	4,52898E-05

Tabela A-19- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando O GLM na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo

Estrutura Cerebral	Declive
lh_G_and_S_frontomargin_area	9,68278E-06
lh_G_and_S_subcentral_area	0,028575905
lh_G_and_S_transv_frontopol_area	0,032809529
lh_G_and_S_cingul-Ant_area	0,000325837
lh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_area	0,011508004
lh_G_and_S_cingul-Mid-Post_area	0,003111716
lh_G_cingul-Post-dorsal_area	0,002760578
lh_G_cuneus_area	0,03040885
lh_G_front_inf-Opercular_area	0,024831331
lh_G_front_inf-Triangul_area	0,033651157
lh_G_front_middle_area	0,026363314
lh_G_front_sup_area	0,002157744
lh_G_insular_short_area	0,020892961
lh_G_occipital_middle_area	0,002437811
lh_G_occipital_sup_area	0,008830799
lh_G_oc-temp_lat-fusifor_area	0,001247384
lh_G_oc-temp_med-Lingual_area	0,000208449
lh_G_orbital_area	0,014454398
lh_G_pariet_inf-Angular_area	0,01428894
lh_G_pariet_inf-Supramar_area	0,000907821
lh_G_parietal_sup_area	0,0097051
lh_G_postcentral_area	0,023550493
lh_G_precentral_area	0,035563132
lh_G_precuneus_area	0,008892011
lh_G_rectus_area	0,01981527
lh_G_temp_sup-Lateral_area	0,042364297
lh_G_temp_sup-Plan_polar_area	0,022803421
lh_G_temp_sup-Plan_tempo_area	0,004698941
lh_G_temporal_inf_area	8,79023E-05
lh_G_temporal_middle_area	0,000129718
lh_Lat_Fis-ant-Horizont_area	0,027605779
lh_Lat_Fis-ant-Vertical_area	0,011994993
lh_Pole_temporal_area	0,000212324
lh_S_cingul-Marginalis_area	0,0125603
lh_S_collat_transv_ant_area	0,004385307
lh_S_collat_transv_post_area	0,011885022
lh_S_front_middle_area	0,008609938
lh_S_front_sup_area	0,019906733
lh_S_intrapariet_and_P_trans_area	0,006934258
lh_S_oc_middle_and_Lunatus_area	0,021777098

lh_S_oc_sup_and_transversal_area	0,011830416
lh_S_oc-temp_med_and_Lingual_area	0,000382825
lh_S_orbital-H_Shaped_area	0,004886524
lh_S_suborbital_area	0,005035006
lh_S_temporal_inf_area	6,53131E-07
lh_S_temporal_sup_area	0,012618275
lh_WhiteSurfArea_area	4,52898E-05

Tabela A-20 - Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando O GLM na Tabela Aparc para o hemisfério direito

Estrutura Cerebral	Declive
rh_G_and_S_frontomargin_area	0,000519996
rh_G_and_S_occipital_inf_area	0,034434993
rh_G_and_S_subcentral_area	0,017378008
rh_G_and_S_transv_frontopol_area	0,007144963
rh_G_and_S_cingul-Ant_area	8,37529E-06
rh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_area	0,001073989
rh_G_and_S_cingul-Mid-Post_area	1,28825E-05
rh_G_cingul-Post-dorsal_area	0,001990673
rh_G_cuneus_area	0,005128614
rh_G_front_inf-Opercular_area	0,022490546
rh_G_front_inf-Triangul_area	0,000281838
rh_G_front_sup_area	0,015958791
rh_G_insular_short_area	0,020606299
rh_G_occipital_sup_area	0,000803526
rh_G_oc-temp_med-Lingual_area	0,006067363
rh_G_orbital_area	0,001250259
rh_G_pariet_inf-Angular_area	0,035809644
rh_G_pariet_inf-Supramar_area	0,001321296
rh_G_parietal_sup_area	0,015848932
rh_G_precuneus_area	0,001807174
rh_G_rectus_area	0,005834451
rh_G_subcallosal_area	0,000563638
rh_G_temp_sup-Lateral_area	0,007691304
rh_G_temp_sup-Plan_polar_area	0,007925013
rh_G_temp_sup-Plan_tempo_area	0,004045759
rh_G_temporal_inf_area	9,90832E-05

rh_G_temporal_middle_area	0,001247384
rh_S_cingul-Marginalis_area	0,001247384
rh_S_collat_transv_post_area	0,000343558
rh_S_front_inf_area	0,0083946
rh_S_front_middle_area	0,001678804
rh_S_interm_prim-Jensen_area	0,008933055
rh_S_intrapariet_and_P_trans_area	2,21309E-05
rh_S_oc-temp_lat_area	0,001614359
rh_S_oc-temp_med_and_Lingual_area	3,59749E-05
rh_S_orbital_lateral_area	0,021086281
rh_S_orbital_med-olfact_area	0,00937562
rh_S_orbital-H_Shaped_area	6,32412E-05
rh_S_pericallosal_area	0,012531412
rh_S_suborbital_area	0,016826741
rh_S_subparietal_area	0,014689263
rh_S_temporal_inf_area	7,26106E-08
rh_S_temporal_sup_area	0,000755092
rh_WhiteSurfArea_area	2,84446E-05

Apêndice B – Tabelas Referêntes a Espessura Cortical

Como foi referido ao longo da dissertação foram analisadas todas as tabelas adquiridas pelo freesurfer assim de seguida serão apresentadas as tabelas de aprc e parc2009 para a variável espessura cortical utilizando o método convencional e o GLM.

Tabela B-21- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método convencional na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo

Estrutura cerebral	Declive
lh_caudalanteriorcingulate_thickness	0,004001
lh_medialorbitofrontal_thickness	0,003014
lh_parsorbitalis_thickness	0,020196
lh_rostralanteriorcingulate_thickness	0,003054
lh_superiortemporal_thickness	0,003766

Tabela B-22- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método convencional na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo

Estrutura cerebral	Declive
lh_G_temp_sup-Plan_polar_thickness	0,000218776
lh_G_and_S_cingul-Ant_thickness	0,00041783
lh_G_oc-temp_lat-fusifor_thickness	0,001367729
lh_G_rectus_thickness	0,001648162
lh_G_parietal_sup_thickness	0,018323144
lh_G_front_inf-Orbital_thickness	0,03040885
lh_S_suborbital_thickness	0,03801894
lh_Lat_Fis-post_thickness	0,038194427
lh_G_oc-temp_med-Lingual_thickness	0,04102041
lh_S_occipital_ant_thickness	0,045394162
lh_G_precuneus_thickness	0,047424199

Tabela B-23 - Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método convencional na Tabela Aparc para o hemisfério direito

Estruturas Cerebrais	Declive
----------------------	---------

rh_fusiform_thickness	0,00647
rh_medialorbitofrontal_thickness	0,000417
rh_middletemporal_thickness	0,026347
rh_posteriorcingulate_thickness	0,001557
rh_rostralanteriorcingulate_thickness	0,000479
rh_frontalpole_thickness	0,021569

Tabela B-24 Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo

Estrutura cerebral	Declive
lh_caudalanteriorcingulate_thickness	0,003990249
lh_medialorbitofrontal_thickness	0,003006076
lh_parsorbitalis_thickness	0,020230192
lh_rostralanteriorcingulate_thickness	0,003047895
lh_superiortemporal_thickness	0,00379315

Tabela B-25 Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo

Estrutura cerebral	Declive
lh_G_temp_sup-Plan_polar_thickness	0,000218776
lh_G_and_S_cingul-Ant_thickness	0,00041783
lh_G_oc-temp_lat-fusifor_thickness	0,001367729
lh_G_rectus_thickness	0,001648162
lh_G_parietal_sup_thickness	0,018323144
lh_G_front_inf-Orbital_thickness	0,03040885
lh_S_suborbital_thickness	0,03801894
lh_Lat_Fis-post_thickness	0,038194427
lh_G_oc-temp_med-Lingual_thickness	0,04102041
lh_S_occipital_ant_thickness	0,045394162
lh_G_precuneus_thickness	0,047424199

Tabela B-26- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério direito

Estruturas Cerebrais	Declive
Fusiforme	0,006456542

Apêndices

Medialorbitofrontal	0,000415911
Middletemporal	0,02630268
Posteriorcingulate	0,001552387
Rostralanteriorcingulate	0,00047863
Frontalpole	0,021577444

Apêndice C – Tabelas Referêntes a Volume

Como foi referido ao longo da dissertação foram analisadas todas as tabelas adquiridas pelo freesurfer assim de seguida serão apresentadas as tabelas de aprc e parc2009 para a variável volume utilizando o método convencional e o GLM.

Tabela C-27- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convenciona na Tabela Aparc para o hemisfério direito

Estrutura Cerebral	Idade (declive)
rh_entorhinal_volume	0,033728731
rh_inferiorparietal_volume	0,010303861
rh_inferiortemporal_volume	0,008317638
rh_lateralorbitofrontal_volume	0,027605779
rh_middletemporal_volume	0,00547016
rh_parsorbitalis_volume	0,017988709
rh_posteriorcingulate_volume	0,01840772
rh_rostralanteriorcingulate_volume	0,042953643
rh_superiorparietal_volume	0,031477483
rh_superiortemporal_volume	0,022284351
rh_supramarginal_volume	0,003715352

Tabela C-28- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convenciona na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo.

Estrutura Cerebral	Idade (declive)
lh_fusiform_volume	0,023768403
lh_inferiortemporal_volume	9,01571E-05
lh_lateralorbitofrontal_volume	0,021677041
lh_middletemporal_volume	0,000203704
lh_parsorbitalis_volume	0,001651962
lh_posteriorcingulate_volume	0,009954054

lh_superiortemporal_volume	0,023496328
lh_supramarginal_volume	0,042756289

Tabela C-29- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o Método Convencion na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo

Estrutura Cerebral	Idade (declive)
lh_G_and_S_frontomargin_volume	0,008550667
lh_G_cingul-Post-ventral_volume	0,003162278
lh_G_front_inf-Orbital_volume	0,041114972
lh_G_orbital_volume	0,030269134
lh_G_temp_sup-Plan_polar_volume	0,002766942
lh_G_temporal_inf_volume	0,00218273
lh_G_temporal_middle_volume	0,005152286
lh_Lat_Fis-ant-Horizont_volume	0,028183829
lh_Pole_temporal_volume	0,02837919
lh_S_collat_transv_post_volume	0,01686553
lh_S_oc-temp_med_and_Lingual_volume	0,014454398
lh_S_temporal_inf_volume	2,23872E-07

Tabela C-30- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério direito

Estrutura	Declive (idade)
rh_entorhinal_volume	0,049494055
rh_inferiorparietal_volume	0,034895484
rh_inferiortemporal_volume	0,012116304
rh_middletemporal_volume	0,015853798
rh_posteriorcingulate_volume	0,048590163
rh_supramarginal_volume	0,029376196

Tabela C-31- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc para o hemisfério esquerdo

Estrutura cerebral	Declive (idade)
lh_inferiortemporal_volume	-0,000176964

lh_middletemporal_volume	-0,00145043
lh_parsorbitalis_volume	-0,041582626
lh_posteriorcingulate_volume	-0,021213152

Tabela C-32- Regiões cerebrais estatisticamente significativas utilizando o GLM na Tabela Aparc2009 para o hemisfério esquerdo

Estrutura	Declive (idade)
lh_G_and_S_frontomargin_volume	-0,031135642
lh_G_cingul-Post-ventral_volume	0,002404598
lh_G_temp_sup-Plan_polar_volume	-0,003010965
lh_G_temporal_inf_volume	-0,003108956
lh_G_temporal_middle_volume	-0,010384016
lh_S_collat_transv_post_volume	-0,035852695
lh_S_oc-temp_med_and_Lingual_volume	-0,041886064
lh_S_temporal_inf_volume	-4,39E-07

Apêndice D – Tabelas Referêntes às correlações de Fisher's

Tabela D-33 Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atlas parc2009 do
hemisfério direito

Estrutura Cerebral	Z	p
rh_G_and_S_frontomargin_volume	-0,54006	0,589158
rh_G_and_S_occipital_inf_volume	-0,17466	0,861348
rh_G_and_S_paracentral_volume	-0,3218	0,747606
rh_G_and_S_subcentral_volume	-0,38698	0,698767
rh_G_and_S_transv_frontopol_volume	-0,33718	0,735984
rh_G_and_S_cingul-Ant_volume	-0,1131	0,909952
rh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_volume	-0,32091	0,748282
rh_G_and_S_cingul-Mid-Post_volume	-0,32134	0,747954
rh_G_cingul-Post-dorsal_volume	-0,09627	0,92331
rh_G_cingul-Post-ventral_volume	0,081327	1,064818
rh_G_cuneus_volume	-0,10983	0,912546
rh_G_front_inf-Opercular_volume	-0,3301	0,741323
rh_G_front_inf-Orbital_volume	-0,15494	0,876867
rh_G_front_inf-Triangul_volume	-0,28845	0,773005
rh_G_front_middle_volume	-0,05781	0,953902
rh_G_front_sup_volume	-0,43892	0,660722
rh_G_Ins_lg_and_S_cent_ins_volume	-0,26666	0,789733
rh_G_insular_short_volume	-0,15077	0,880154
rh_G_occipital_middle_volume	-0,0815	0,935046
rh_G_occipital_sup_volume	-0,11908	0,905216
rh_G_oc-temp_lat-fusifor_volume	0,180551	1,14328
rh_G_oc-temp_med-Lingual_volume	-0,17305	0,862609
rh_G_oc-temp_med-Parahip_volume	-0,19495	0,845431
rh_G_orbital_volume	-0,61604	0,537871
rh_G_pariet_inf-Angular_volume	-0,36386	0,715959
rh_G_pariet_inf-Supramar_volume	-0,2182	0,827276
rh_G_parietal_sup_volume	-0,30935	0,757057
rh_G_postcentral_volume	-0,26501	0,791001
rh_G_precentral_volume	-0,51738	0,604893
rh_G_precuneus_volume	-0,2063	0,836555
rh_G_rectus_volume	-0,39954	0,689492
rh_G_subcallosal_volume	0,18895	1,149868

rh_G_temp_sup-G_T_transv_volume	-0,44366	0,657291
rh_G_temp_sup-Lateral_volume	-0,56221	0,573972
rh_G_temp_sup-Plan_polar_volume	-0,27832	0,780768
rh_G_temp_sup-Plan_tempo_volume	-0,06317	0,949628
rh_G_temporal_inf_volume	0,046982	1,037472
rh_G_temporal_middle_volume	-0,25135	0,801543
rh_Lat_Fis-ant-Horizont_volume	-0,40238	0,687401
rh_Lat_Fis-ant-Vertical_volume	-0,12121	0,903524
rh_Lat_Fis-post_volume	-0,51501	0,606549
rh_Pole_occipital_volume	-0,35189	0,72492
rh_Pole_temporal_volume	-0,61656	0,537522
rh_S_calcarine_volume	-0,25158	0,801364
rh_S_central_volume	-0,30389	0,761209
rh_S_cingul-Marginalis_volume	-0,32383	0,746064
rh_S_circular_insula_ant_volume	-0,12269	0,902355
rh_S_circular_insula_inf_volume	-0,17492	0,86114
rh_S_circular_insula_sup_volume	-0,19507	0,845335
rh_S_collat_transv_ant_volume	-0,19629	0,844383
rh_S_collat_transv_post_volume	-0,14872	0,881774
rh_S_front_inf_volume	-0,12928	0,897138
rh_S_front_middle_volume	0,075173	1,059923
rh_S_front_sup_volume	-0,21736	0,827927
rh_S_interm_prim-Jensen_volume	-0,14633	0,88366
rh_S_intrapariet_and_P_trans_volume	-0,48548	0,627336
rh_S_oc_middle_and_Lunatus_volume	-0,0784	0,937512
rh_S_oc_sup_and_transversal_volume	-0,07149	0,943009
rh_S_occipital_ant_volume	0,02173	1,017337
rh_S_oc-temp_lat_volume	-0,11137	0,911326
rh_S_oc-temp_med_and_Lingual_volume	-0,26037	0,794581
rh_S_orbital_lateral_volume	-0,06209	0,95049
rh_S_orbital_med-olfact_volume	-0,36608	0,714305
rh_S_orbital-H_Shaped_volume	-0,23096	0,817344
rh_S_parieto_occipital_volume	-0,0181	0,985561
rh_S_pericallosal_volume	-0,07832	0,937571
rh_S_postcentral_volume	0,019261	1,015367
rh_S_precentral-inf-part_volume	-0,32813	0,742816
rh_S_precentral-sup-part_volume	-0,14629	0,883693
rh_S_suborbital_volume	-0,20382	0,838494
rh_S_subparietal_volume	-0,11026	0,912206
rh_S_temporal_inf_volume	0,053813	1,042916
rh_S_temporal_sup_volume	-0,22426	0,822557
rh_S_temporal_transverse_volume	-0,14945	0,881202

Tabela D-34- Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atlas par do hemisfério esquerdo

Estrutura cerebral	z	p
lh_bankssts_volume	-0,04082	0,967443
lh_caudalanteriorcingulate_volume	-0,19585	0,844729
lh_caudalmiddlefrontal_volume	-0,24217	0,808649
lh_cuneus_volume	-0,07076	0,943592
lh_entorhinal_volume	-0,10979	0,912572
lh_fusiform_volume	-0,51687	0,605244
lh_inferiorparietal_volume	-0,16308	0,870453
lh_inferiortemporal_volume	-0,12115	0,903572
lh_isthmuscingulate_volume	-0,12047	0,904114
lh_lateraloccipital_volume	-0,39782	0,690766
lh_lateralorbitofrontal_volume	-0,55989	0,575552
lh_lingual_volume	-0,17994	0,857203
lh_medialorbitofrontal_volume	-0,13421	0,893236
lh_middletemporal_volume	-0,38461	0,700523
lh_parahippocampal_volume	-0,28846	0,772996
lh_paracentral_volume	-0,16188	0,871399
lh_parsopercularis_volume	-0,21834	0,827165
lh_parsorbitalis_volume	-0,7951	0,426554
lh_parstriangularis_volume	-0,32591	0,744494
lh_pericalcarine_volume	-0,22676	0,820613
lh_postcentral_volume	-0,21067	0,833145
lh_posteriorcingulate_volume	-0,19553	0,844981
lh_precentral_volume	-0,41577	0,677578
lh_precuneus_volume	-0,37745	0,705837
lh_rostralanteriorcingulate_volume	-0,06917	0,944854
lh_rostralmiddlefrontal_volume	-0,25319	0,800124
lh_superiorfrontal_volume	-0,52806	0,59746
lh_superiorparietal_volume	-0,34249	0,731979
lh_superiortemporal_volume	-0,34767	0,728086
lh_supramarginal_volume	-0,31533	0,752511
lh_frontalpole_volume	-0,29612	0,767137
lh_temporalpole_volume	-0,6875	0,49177
lh_transversetemporal_volume	-0,15602	0,876016
lh_insula_volume	-0,24238	0,808483

Tabela D-35- Relevância estatística da Correlação de Fisher para o Atas parc2009 do hemisfério esquerdo

Estrutura cerebral	z	p
lh_G_and_S_frontomargin_volume	-0,33912	0,734518
lh_G_and_S_occipital_inf_volume	-0,36009	0,718777
lh_G_and_S_paracentral_volume	-0,26861	0,788226
lh_G_and_S_subcentral_volume	-0,36613	0,71427
lh_G_and_S_transv_frontopol_volume	-0,38139	0,702915
lh_G_and_S_cingul-Ant_volume	-0,2775	0,781395
lh_G_and_S_cingul-Mid-Ant_volume	-0,33587	0,736971
lh_G_and_S_cingul-Mid-Post_volume	-0,26444	0,791442
lh_G_cingul-Post-dorsal_volume	-0,01928	0,98462
lh_G_cingul-Post-ventral_volume	-0,06024	0,951964
lh_G_cuneus_volume	-0,07794	0,937875
lh_G_front_inf-Opercular_volume	-0,25185	0,801157
lh_G_front_inf-Orbital_volume	-0,22091	0,82516
lh_G_front_inf-Triangul_volume	-0,1666	0,867683
lh_G_front_middle_volume	-0,082	0,934646
lh_G_front_sup_volume	-0,40478	0,685638
lh_G_Ins_lg_and_S_cent_ins_volume	-0,12698	0,89896
lh_G_insular_short_volume	-0,13765	0,890514
lh_G_occipital_middle_volume	-0,13803	0,890213
lh_G_occipital_sup_volume	-0,21131	0,832647
lh_G_oc-temp_lat-fusifor_volume	-0,31979	0,749128
lh_G_oc-temp_med-Lingual_volume	-0,13904	0,889417
lh_G_oc-temp_med-Parahip_volume	-0,20926	0,834242
lh_G_orbital_volume	-0,79181	0,42847
lh_G_pariet_inf-Angular_volume	-0,33766	0,735616
lh_G_pariet_inf-Supramar_volume	-0,25975	0,795056
lh_G_parietal_sup_volume	-0,11162	0,911129
lh_G_postcentral_volume	-0,16159	0,871627
lh_G_precentral_volume	-0,19174	0,847946
lh_G_precuneus_volume	-0,33931	0,734378
lh_G_rectus_volume	-0,285	0,775645
lh_G_subcallosal_volume	0,402051	1,312354
lh_G_temp_sup-G_T_transv_volume	-0,1963	0,844373
lh_G_temp_sup-Lateral_volume	-0,3408	0,733255
lh_G_temp_sup-Plan_polar_volume	-0,01866	0,985115
lh_G_temp_sup-Plan_tempo_volume	-0,10861	0,913516
lh_G_temporal_inf_volume	-0,07743	0,938279
lh_G_temporal_middle_volume	-0,16835	0,86631
lh_Lat_Fis-ant-Horizont_volume	-0,56975	0,568849

lh_Lat_Fis-ant-Vertical_volume	-0,0659	0,947457
lh_Lat_Fis-post_volume	-0,18598	0,852461
lh_Pole_occipital_volume	-0,37365	0,708668
lh_Pole_temporal_volume	-0,77834	0,436367
lh_S_calcarine_volume	-0,2483	0,803901
lh_S_central_volume	-0,22502	0,821964
lh_S_cingul-Marginalis_volume	-0,21441	0,830225
lh_S_circular_insula_ant_volume	-0,41749	0,676321
lh_S_circular_insula_inf_volume	-0,17574	0,860496
lh_S_circular_insula_sup_volume	-0,27764	0,781293
lh_S_collat_transv_ant_volume	-0,03578	0,971458
lh_S_collat_transv_post_volume	-0,20779	0,835392
lh_S_front_inf_volume	-0,21081	0,833038
lh_S_front_middle_volume	-0,22883	0,819005
lh_S_front_sup_volume	-0,29227	0,770079
lh_S_interm_prim-Jensen_volume	-0,14198	0,887096
lh_S_intrapariet_and_P_trans_volume	-0,33661	0,736409
lh_S_oc_middle_and_Lunatus_volume	-0,11877	0,905459
lh_S_oc_sup_and_transversal_volume	-0,1124	0,910504
lh_S_occipital_ant_volume	-0,25996	0,794896
lh_S_oc-temp_lat_volume	0,019576	1,015619
lh_S_oc-temp_med_and_Lingual_volume	-0,29352	0,769122
lh_S_orbital_lateral_volume	-0,37522	0,707496
lh_S_orbital_med-olfact_volume	-0,27333	0,784601
lh_S_orbital-H_Shaped_volume	-0,20185	0,840035
lh_S_parieto_occipital_volume	-0,17051	0,864607
lh_S_pericallosal_volume	0,078376	1,062471
lh_S_postcentral_volume	-0,03785	0,969805
lh_S_precentral-inf-part_volume	-0,31402	0,753502
lh_S_precentral-sup-part_volume	-0,01047	0,991644
lh_S_suborbital_volume	-0,4945	0,620953
lh_S_subparietal_volume	-0,1201	0,904407
lh_S_temporal_inf_volume	-0,09546	0,923948
lh_S_temporal_sup_volume	-0,11831	0,905819
lh_S_temporal_transverse_volume	-0,38401	0,700969